"十二五"高职高专中药专业项目化规划教材

中药制剂技术

ZHONGYAO ZHIJI JISHU

主编 张 媛



河南科学技术出版社

“十二五”高职高专中药专业项目化规划教材

人体结构与功能（第 2 版）
微生物学与免疫学基础（第 2 版）
无机化学（第 2 版）
有机化学（第 2 版）
分析化学（第 2 版）
生物化学与生化药品（第 2 版）
临床医学概论（第 2 版）
中医基础
药用植物实用技术
中药药理技术
药事管理与法规（第 2 版）
医药市场营销（第 2 版）
GMP、GSP、GAP 实用技术
药品经营与管理（第 2 版）
中医药膳实用技术
中药与方剂
中药化学技术
中药鉴定技术
中药制剂技术
中药炮制技术
中药调剂技术
中药制剂检验技术
中成药应用
药用动植物识别技术

策划编辑 范广红 赵振华
责任编辑 樊 珊
责任校对 杨艳霞
封面设计 张 伟
版式设计 栾亚平
责任印制 张 巍

ISBN 978-7-5349-5679-9
9 787534 956799 >
定价：45.00 元

"十二五"高职高专中药专业项目化规划教材

中药制剂技术

（供中药制药、中药学专业用）

主编　张　媛

河南科学技术出版社

·郑州·

内容提要

本教材中各中药剂型的概念与质量要求参考了《中华人民共和国药典》（2010年版）一部制剂通则中给出的含义，并以最新出版的教材和《药品生产质量管理规范》（2010年修订）为参考，以临床常用中药剂型为主体，力求在内容上体现实用性。

本教材共分五篇，分别为中药制剂技术概论篇、中药制剂通用技术篇、中药制剂常用剂型制备技术篇、中药制剂知识拓展和中药制剂技能训练篇。中药制剂技术概论篇分为两个项目，主要讲述中药制剂制备技术概论和表面活性剂；中药制剂通用技术篇分为五个项目，为中药制剂制备做好了知识准备，同时也是制备各类剂型的前期共同操作技术单元；中药制剂常用剂型制备技术篇分为十个项目，其中以中药制剂制备技术贯穿全教材；中药制剂知识拓展篇分为三个项目，主要介绍中药制剂新技术和新剂型等方面的内容，为学生今后的职业发展打下一定基础；中药制剂技能训练篇分为十五个项目，主要内容为常用中药剂型制备与质量检查，培养学生的动手操作能力。

本教材适合于高职高专中药制药专业、中药学专业教学，也可作为中药制剂生产人员培训教材。

图书在版编目（CIP）数据

中药制剂技术/张媛主编．--郑州：河南科学技术出版社，2012.8
“十二五”高职高专中药专业项目化规划教材
ISBN 978-7-5349-5679-9

Ⅰ.①中… Ⅱ.①张… Ⅲ.①中药制剂学-高等职业教育-教材 Ⅳ.①R283

中国版本图书馆CIP数据核字（2012）第150412号

出版发行：河南科学技术出版社
地址：郑州市经五路66号 邮编：450002
电话：(0371) 65737028 65788613
网址：www.hnstp.cn
策划编辑：范广红 赵振华
责任编辑：樊 珊
责任校对：杨艳霞
封面设计：张 伟
版式设计：栾亚平
责任印制：张 巍
印 刷：河南省罗兰印务有限公司
经 销：全国新华书店
幅面尺寸：185 mm×260 mm 印张：24.5 字数：592千字
版 次：2012年8月第1版 2012年8月第1次印刷
定 价：45.00元

如发现印、装质量问题，影响阅读，请与出版社联系调换。

丛书编审委员会名单

主　任　林忠文

副主任　郭争鸣　王自勇　马晓健　周小雅

黄敏琪　陈根强

委　员　（按姓氏笔画排序）

丁明星　马　英　马卫真　马俊义

马晓健　王　峰　王文宝　王自勇

王和平　韦　超　毛理纳　方　虹

冯务群　冯丽珍　刘永录　刘茵华

李　菁　李飞雁　李秀丽　李炳诗

杨雄志　吴长忠　张　媛　陆曙梅

陈　斌　陈电容　陈洪群　陈根强

林忠文　罗红梅　罗国海　周小雅

周煌辉　郑裕红　赵卫峰　侯飞燕

姚荣林　夏苗芬　郭向群　郭争鸣

涂　冰　黄敏琪　梁　谷　梁李广

梁春贤　喻晓雁　程春杰　谢光远

谢国武

《中药制剂技术》编写人员名单

主　编　张　媛
副主编　杨红宁　王　峰　李　立
编　委　（按姓氏笔画排序）
王　峰　田晓明　刘英波　孙晓玲
李　立　杨红宁　邱娇英　张　媛
陈秀瑷　徐正峰　魏晓春

编写说明

2006年教育部颁布的《关于全面提高高等职业教育教学质量的若干意见》中提出：高等职业教育应全面提高教学质量，明确培养高素质技能型人才的目标，加大课程建设与改革的力度，以就业为导向，工学结合，增强学生的职业能力。据此，河南科学技术出版社于2006年组织全国10所院校编写了“十一五”高职高专药学类专业规划教材。经过几年的使用，这套教材逐步得到大家的认可，销量逐年上升，特别是《天然药物学》被评为普通高等教育“十一五”国家级规划教材。

为了适应构建现代职业教育体系和国家进一步深化医药卫生体制改革的需要，及时反映最新版《中华人民共和国药典》的内容，汇集最新教改成果，提高教材质量，突出教材特色，河南科学技术出版社于2011年4月组织全国12个省（区）30所高职高专院校药学类专业、中药专业的教学骨干、领导齐聚郑州，商讨“十二五”高职高专药学类专业、中药专业系列教材的出版事宜。“十一五”期间，各参编院校在提高教学质量、深化教学改革方面均做了大量的工作。如广西卫生职业技术学院与当地医药企业开展校企合作，进行订单培养、合作开发课程、优化人才培养方案等教学改革，学院招生人数与就业率节节攀升，其药学专业得到中央财政支持高等职业学校专业建设项目立项支持。浙江医药高等专科学校大力推进教学改革，中药专业以项目驱动方式组织教学，获得省、市两级重点教材建设项目的支持。我们依托这些优秀的教学资源和经验丰富的作者队伍，力争此版教材在前一版的基础上，质量更高、特色更强。

相对于“十一五”高职高专药学类专业规划教材，本次编写的教材具有以下特点：

第一，体现教学改革成果。为了更好地服务于培养医药行业高素质技能型人才的目标，将《基础化学》分成了《有机化学》和《无机化学》。并根据职业岗位群的需要和毕业学生的反馈，增加了《中医药基础》、《GMP、GSP、GAP实用技术》和《中医药膳实用技术》等专业特色教材，以拓宽学生的视野，增强其职业能力。

第二，体现工学结合。“十二五”高职高专中药专业项目化规划教材，以项目化教学方式，按照理论实践一体化形式组织内容，边学边实践，以适应中药专业现代化、标准化、规范化的要求。《天然药物化学》教材改为理论实践一体化教材《天然药物化学实用技术》，保留了《天然药物提取分离技术》这本特色教材。药学类专业、中药专业两个系列的教材我们都吸纳了行业一线的专家，要求每门专业课教材至少有一位医药企业的专家参与，结合行业标准制定课程目标与编写大纲，突出对学生职业能力的培养。

第三，体现创新性。为了拓宽学生的知识面，密切课程之间的联系，加强对学生创新思维、创新能力和自主学习能力的培养，各本教材都有选择地编写了学习要点、知识链接、知识拓展、实例分析、学习小结、思考题等内容，供学生自学。其中，知识链接侧重

纵向知识联系，重在介绍与药学类专业、中药专业相关的知识对接、使用，提高学生的学习兴趣；知识拓展则侧重横向知识联系。

本版教材的编写人员为一直在教学一线工作的教师，有丰富的教学经验和教材编写经验，他们把在长期教学和编写教材中积累的宝贵经验运用到这次编写过程的始终，并将其发扬光大，使本版教材风格更加突出，特色更加鲜明。

为了确保教材的编写质量，编写人员在浙江、内蒙古、云南、贵州、河南等省（区）召开了编写会、定稿会，这与各个参编院校领导的大力支持是分不开的。为使教材编出特色、提高质量，各位主编、副主编和编委加班加点，几易其稿，付出了大量的心血。河南科学技术出版社的领导对本版教材也极为重视，在此一并表示衷心的感谢！

由于编者水平有限，如有纰漏与瑕疵之处，还望广大师生批评指正，以便及时修改。

林忠文

2012 年 1 月

前　言

为了贯彻国家教育部《关于加强高职高专教育人才培养工作意见》的精神，适应新形势下全国高等职业教育改革和发展的需要，以为社会培养面向21世纪、满足医药企业和医药卫生事业发展需要的高技术应用型人才为指导思想，我们编写了本教材。中药制剂技术是高职高专中药制药专业、中药学专业核心专业课程之一，因此，在编写中坚持以基础理论“够用为度，必需、实用为主”，紧密结合专业实际，突出操作技能培养为原则，以满足学生将来在中药制剂生产岗位就业的需求。

本教材共分五篇，分别为中药制剂技术概论篇、中药制剂通用技术篇、中药制剂常用剂型制备技术篇、中药制剂知识拓展篇和中药制剂技能训练篇。中药制剂技术概论篇分为两个项目，主要讲述中药制剂制备技术概论和表面活性剂；中药制剂通用技术篇分为五个项目，为中药制剂制备做好了知识准备，同时也是制备各类剂型的前期共同操作技术单元；中药制剂常用剂型制备技术篇分为十个项目，其中以中药制剂制备技术贯穿全教材；中药制剂知识拓展篇分为三个项目，主要介绍中药制剂新技术和新剂型等方面的内容，为学生今后的职业发展打下一定基础；中药制剂技能训练篇分为十五个项目，主要内容为常用中药剂型制备与质量检查，培养学生的动手操作能力。

参加编写的教师均在教学岗位工作，都有在药物制剂生产岗位工作和实践的经历，有的编者是工作在中药制剂生产第一线上的工程师，因此对中药制剂的生产具有丰富的实践经验，为本教材的编写打下良好的基础，并为本教材的编写付出了不懈的努力。

本教材具有以下特点：

1. 在编写中，以《中华人民共和国药典》为依据，各中药剂型的概念与质量要求参考了《中华人民共和国药典》（2010年版）一部制剂通则中给出的定义，并以最新出版的教材和《药品生产质量管理规范》（2010年修订）为参考，以临床常用中药剂型为主体，力求在内容上体现实用性。

2. 在编写内容上进行整合，删减理论性较强的内容以及与其他课程重复的内容；语言叙述力求简练、易懂，注重知识的应用，突出实践技能的培养；增加了中药制剂生产岗位切实需要的内容，如在常用中药剂型制备内容中增加了制备中易出现的质量问题与解决方法。

3. 为了增强学生学习的自主性与趣味性，在教材中设立了“知识链接”与“知识拓展”项目。实训内容主要是以实验室教学的形式编写在本教材中，增加了实训过程中出现的问题与分析，其目的是培养学生综合分析问题和解决问题的能力，提高学习质量。

4. 本教材适合于高职高专中药制药专业、中药学专业教学，也可作为中药制剂生产人员培训教材。

本教材由金华职业技术学院的张媛担任主编，由广西卫生职业技术学院的杨红宁、辽宁卫生职业技术学院的王峰、江西中医学院的李立担任副主编，编委包括江西中医学院的田晓明和徐正峰、长春职业技术学院的孙晓玲、遵义医药高等专科学校的刘英波、金华职业技术学院的邱娇英、辽宁卫生职业技术学院的陈秀瑷、神威药业张家口有限公司的魏晓春。

此外，因中药制剂技术涉及的基础知识及技术领域非常广泛，专业性与实用性也很强，而本教材受字数限制，涉猎内容有限；同时该教材只由全国部分高职高专院校教师参加编写，鉴于编者水平有限，书中疏漏和不当之处，恳请使用本教材的师生不吝提出宝贵意见。

编者

2012 年 3 月

目　录

第一篇　中药制剂技术概论篇

第二篇　中药制剂通用技术篇

第三篇 中药制剂常用剂型制备技术篇

第四篇　中药制剂知识拓展篇

第五篇　中药制剂技能训练篇

第一篇

中药制剂技术概论篇

项目一　中药制剂技术绪论

教学目标

1. 能力目标：

具备熟练使用《中华人民共和国药典》（以下简称《中国药典》）的能力；会对各类中药制剂进行分类。

2. 知识目标：

能掌握中药制剂技术的性质和任务、中药制剂技术的常用术语，以及中药制剂的工作依据；熟悉中药制剂的剂型与分类、中药制剂剂型选择的原则，以及《中国药典》（2010年版）的体例与内容；了解中药制剂的发展。

任务一　中药制剂技术概述

一、中药制剂技术的性质

中药制剂技术是以中医药理论为指导，运用现代科学技术，研究中药制剂的制备理论、处方设计、制备工艺、质量控制和合理应用等内容的一门综合性应用技术课程。中药制剂技术是培养中药制药高级技能型人才的主干专业课程。

中药制剂技术是中医药学的重要组成部分，它随着中医药学的发展理论和技术已日趋完善。中药制剂技术的重点是研究中药药剂的基本理论、处方组成、制备工艺、质量标准的制定以及在中医药理论指导下的临床合理应用，具有密切联系临床医疗用药实践和生产实践的特点。

二、中药制剂技术的常用术语

1. 药物与药品　凡用于预防、治疗和诊断疾病的物质称为药物，包括原料药与药品。药品一般是指以原料药经过加工制成具有一定剂型，可直接应用的成品。

2. 剂型　原料药加工制成适合于医疗或预防需要的应用形式，称为药物的剂型，简称剂型。如牛黄解毒片即为“片剂”剂型，六味地黄丸即为“丸剂”剂型。目前常用的中药剂型有散剂、丸剂、片剂、胶囊剂、汤剂、煎膏剂、注射剂、栓剂、气雾剂等40多种。

3. 制剂　是指根据国家药品标准、制剂规范等规定的处方，将原料药物加工制成具有一定规格的药剂。它可以直接用于临床，如清开灵注射剂。制剂主要在药厂生产，医院

制剂室也生产部分制剂。研究制剂的生产工艺和理论的学科，称为制剂学。

4. 调剂　是指根据医师处方，专为某一患者配制，并规定有用法用量的药剂。调剂一般在医院的药房中进行。研究药剂调配、服用等有关理论、原则和技术的学科称为调剂学。

5. 中成药　是指在中医药理论指导下，以中药材为原料，根据疗效确切、应用广泛的处方而大量生产的制剂。中成药一般具有特有的名称，并标明功能主治、用法用量和规格。

6. 辅料　是指生产药品和调配处方时所用的赋形剂和附加剂。赋形剂作为药物的载体，是赋予制剂一定的形态与结构的物质，如片剂中的填充剂（淀粉、糖粉等）；附加剂是用于保持药物与剂型的质量稳定的物质，如注射剂中的抗氧剂（亚硫酸钠、焦亚硫酸钠等）。

7. 新药　2001 年 9 月 15 日国务院新颁布施行的《中华人民共和国药品管理法实施条例》对新药做出了权威性界定："新药是指未曾在中国境内上市销售的药。"

8. 处方药　是指必须凭执业医师或执业助理医师处方才可调配、购买，在医师、药师或其他医疗专业人员监督或指导下方可使用的药品。这类药品一般是：特殊管理的药品；由于药品的毒性或其他潜在影响使用不安全的药品；因使用方法的规定，用药时有附加要求，患者自行使用不安全，需要在医务人员指导下使用的药品；或是新化合物新药等，如粉针剂、抗生素类药品等。

9. 非处方药　是指不需要凭执业医师或执业助理医师处方即可自行判断、购买和使用的药品，又称为柜台发售药品（OTC）。这类药品具有安全、有效、价廉和使用方便的特点。消费者按照标签上的说明就可以安全使用，如维生素、感冒药、咳嗽药等。非处方药分为甲、乙两类，乙类使用更安全，消费者应该选择更有经验和有把握的药品。非处方药有其专有标识，为椭圆形背景下的"OTC"三个英文字母。甲类非处方药专有标识为红色，乙类非处方药专有标识为绿色。

知识链接：中药制剂生产中的相关术语

1. 物料　指原料、辅料和包装材料等。例如：化学药品制剂的原料是指原料药；生物制品的原料是指原材料；中药制剂的原料是指中药材、中药饮片和外购中药提取物；原料药的原料是指用于原料药生产的除包装材料以外的其他物料。

2. 中间产品　指完成部分加工步骤的产品，尚需进一步加工方可成为待包装产品。

3. 成品　已完成所有生产操作步骤和最终包装的产品。

4. 批　经一个或若干加工过程生产的、具有预期均一质量和特性的一定数量的原辅料、包装材料或成品。为完成某些生产操作步骤，可能有必要将一批产品分成若干亚批，最终合并成为一个均一的批。在连续生产情况下，批必须与生产中具有预期均一特性的确定数量的产品相对应，批量可以是固定数量或固定时间段内生产的产品量。例如：口服或外用的固体、半固体制剂在成型或分装前使用同一台混合设备一次混合所生产的均质产品为一批；口服或外用的液体制剂以灌装（封）前经最后混合的药液所生产的均质产品为一批。

5. 批号　用于识别一个特定批的具有唯一性的数字和（或）字母的组合。

6. 批记录　用于记述每批药品生产、质量检验和放行审核的所有文件和记录，可追溯所有与成品质量有关的历史信息。

7. 工艺规程　为生产特定数量的成品而制定的一个或一套文件，包括生产处方、生产操作要求和包装操作要求，规定原辅料和包装材料的数量、工艺参数和条件、加工说明（包括中间控制）、注意事项等内容。

8. 控制点　为保证工序处于受控状态，在一定的时间和一定的条件下，在产品制造过程中需要重点控制的质量特性、关键部位和薄弱环节。

三、中药制剂技术的任务

中药制剂技术的基本任务是研究将中药原料制成适宜的剂型，保证以有效、安全、稳定、可控的药剂满足医疗卫生工作的需要，并产生较好的社会效益和经济效益。中药制剂技术的具体任务概括如下：

（1）按生产工艺规程和标准操作规程将中药饮片制成适宜的剂型，并能批量生产出使用方便的中药制剂，以满足临床用药的需要。

（2）吸收和应用现代药学及有关药剂学的新理论、技术、设备等，加速实现中药药剂现代化。药剂学的理论对提高制剂的生产技术水平，制备安全、有效、稳定、可控的制剂有着十分重要的意义。

（3）加强中药制剂基本理论的研究。这是中药制剂从传统经验开发向现代科学技术开发过渡的重要研究内容。中药制剂的基本理论包括制剂成型理论和技术、质量控制、合理应用以及中药或方剂中有效成分的提取、精制、浓缩、干燥等内容。

（4）在中医药理论指导下，运用现代科学技术研制新剂型与新制剂，提高传统中药制剂水平。传统的汤剂、丸剂等，很难满足高效、速效、控制药物释放和发挥定向给药作用等多方面的要求，因此积极研究和开发中药的新剂型、新制剂，如缓释制剂、控释制剂、靶向制剂等是非常重要的。

（5）研究和开发新辅料，以适应中药制剂某些特点的需要。辅料可影响药物的疗效和制剂的质量，研究与开发新辅料，对提高中药制剂整体水平、创造新的剂型有十分重要的意义。

四、中药制剂的发展

（一）古代中药制剂的概况

中药制剂是在人类防病治病的长期实践中形成并发展。随着社会的进步、科学技术的发展和医药水平的提高，中药制剂的制备理论与工艺技术不断发展和完善。

我国中医药已有数千年的历史，“神农尝百草，始有医药”，就包含了鉴别药效和简单“咀嚼”的用药方法，以后发展为新鲜药材捣碎使用，后又经修治、加工制成一定剂型应用。中药制剂的起源可追溯到夏禹时代（前 2140 年），那时已经能酿酒，因此有多种药物浸制成药酒的记载。在酿酒的同时又发现了曲，曲剂具有健脾胃、助消化、消积导滞的功效，这是一种早期应用的复合酶制剂，至今仍在使用。商汤时期（前 1766 年），伊尹首创汤剂，在晋代皇甫谧的《针灸甲乙经》序中就有记载：“伊尹选用神农本草以为汤”，说明汤剂于商代即已开始使用。夏商周时期医书《五十二病方》、《甲乙经》、《山海经》就有将

药物制成酒剂、汤剂、药末剂、洗浴剂、饼剂、曲剂、丸剂、膏剂等剂型使用的记载。东汉张仲景（142～219年）的《伤寒杂病论》著作中记载有栓剂、洗剂、软膏剂、糖浆剂等剂型10余种。晋代葛洪（281～341年）著《肘后备急方》，书内记载了铅硬膏、干浸膏、蜡丸、浓缩丸、锭剂、条剂、尿道栓剂，并将成药、防疫药剂及兽用药剂列为专章论述。唐代显庆四年（659年），由政府组织编纂并颁布了《新修本草》，这是我国第一部也是世界上最早的国家药典。唐代孙思邈（581～682年）著《备急千金药方》、《千金翼方》，对制药的理论、工艺和质量问题等都有专章论著，促进了中药制剂的发展。

宋元时期（960～1367年），由太医院颁布、陈师文等校正的《太平惠民和剂局方》是我国历史上由官方颁布的第一部制剂规范，也是世界上最早的具有药典性质的药剂方典，书中收载的许多方剂和制法至今仍为传统中药所沿用。明代李时珍（1518～1593年）的《本草纲目》，总结了16世纪以前我国劳动人民医药实践的经验，收载的药物有1 892种、剂型40多种、附方13 000多首，为中药制剂提供了丰富的研究资料，对世界药学的发展也有重大贡献。

（二）现代中药制剂的发展简介

中华人民共和国成立后，在“中医药是一个伟大的宝库，应当努力发掘，加以提高”的方针指引下，通过学习中医，研究中药新剂型，颗粒剂、片剂、涂膜剂、膜剂、气雾剂、注射剂、中西药组方制剂等成功地应用于临床。目前，中药制剂品种已达到1万余种，它们在我国医疗保健事业中起着重要的作用。

20世纪70年代后期至80年代中期，中药研究有了飞速的发展，发现了大批有效中草药（如穿心莲、四季青、满山红等）、有效部位和有效成分（如青蒿素、穿心莲内酯等），研制开发出许多新制剂、新剂型。其中抗疟药青蒿素的研究，处于国际领先地位，生产出青蒿素栓、青蒿琥珀酯片和注射青蒿琥珀酯等制剂，用于各种危重疟疾的抢救治疗，已经得到世界卫生组织的认可和推广。

近20年来，国家投人大量人力、物力和财力进行了中药新剂型、新技术、新设备、新辅料等的研究和攻关，取得了显著成就，如长效制剂、控释制剂、靶向制剂相继问世，促进了中药剂型的发展。超滤、喷雾干燥、一步制粒、悬浮包衣等新技术应用于中药制剂生产。高效液相色谱法、气相色谱法、薄层扫描法、薄层色谱-分光光度法、紫外分光光度法等现代分析仪器应用于中药制剂的质量控制，对提高中药制剂质量，强化药品监督管理，加快中药制剂发展起到了重要的推动作用，尤其是中药指纹图谱的建立，使中药制剂的质量控制又上了一个新台阶。新辅料的应用，如片剂填充剂新开发了可压性淀粉等；黏合剂开发了聚乙烯醇、聚维酮、羟丙甲基纤维素等；崩解剂开发了低取代羟丙基纤维素、羧甲基淀粉钠、交联聚维酮（PVPP）等；微晶纤维素、微粉硅胶的使用，促进了我国粉末直接压片技术的发展。

（三）未来中药制剂展望

中医药是我国的国粹，中药制剂是中医药的重要组成部分。近年来随着现代药剂学及有关药剂学科学的发展，新研究手段及现代技术应用于中药制剂的研究和生产，使中药制剂突破了常规制剂的传统观念，中药制剂品种不断发展，工艺技术不断优化，成品质量不断提高。但是，中药制剂长期存在的一些技术问题尚未解决，如中药液体制剂稳定性较差、固体制剂吸湿性强的问题长期困扰着中药制剂研究者和生产企业；中药新剂型制剂较

少、中药制剂体内代谢规律掌握较少、使中药制剂体内过程的评价和给药方案的制订缺乏科学依据。

由于东西方药政、法规、文化、认识方面存在客观差异，且中药成分复杂等多重原因，西方国家普遍对中药作为药品申报持怀疑态度。中国是中药生产大国，然而目前我国还无一例中成药产品以药品身份出口到欧美等主流医药市场，我国中药出口额不足国际中草药市场的十分之一。

基于上述背景，积极资助中药传统制剂向高效、速效、长效和低毒方向改造，加强中药新剂型（如透皮吸收给药系统，微囊制剂，缓释、控释制剂，靶向给药系统，气雾剂等）、中药制剂新技术新工艺、中药制剂新辅料的应用基础研究，对于中药制剂的现代化和中药走向世界都具有重要意义。

任务二　中药剂型的选择与分类

一、药物制成剂型的重要性

药物剂型是药物的应用形式，对发挥药物的疗效十分重要，具体体现在以下几方面：

1. 改变药物作用性能　如硫酸镁口服可作为泻下药应用，而静脉滴注能抑制大脑中枢神经，有镇静、解痉作用。

2. 调节药物作用速度　如注射剂、吸入剂等，属速效剂型，可迅速发挥药效，用于抢救危重患者。丸剂、缓释制剂、植入剂等属慢效或长效剂型，因此在制剂生产中应按疾病需要选用不同作用速度的剂型。

3. 降低或消除药物的毒副作用　如芸香草制成汤剂治疗咳喘病，有恶心、呕吐反应，疗效不佳，但制成气雾剂不仅药效发挥快，不良反应小，而且剂量减少。一些控释与缓释制剂，能控制药物释放速度并保持稳定的血药浓度，降低不良反应。

4. 具有靶向性　一些具有微粒结构的制剂，如静脉注射乳剂、静脉注射脂质体乳剂等，在体内能被单核-巨噬细胞系统的巨噬细胞所吞噬，使药物在肝、肾等器官分布较多，能发挥药物剂型的靶向作用。

在选用药物剂型时，除了要满足医疗、预防的需要和药物本身性质的要求外，同时需对药物制剂的稳定性、生物利用度、质量控制及生产、贮存、运输、服用等方面加以全面考虑，使药物达到安全、有效和稳定的目的。

二、中药剂型选择的基本原则

1. 根据防治的疾病的需要选择剂型　从防治疾病角度选择剂型，一般而言，急症用药宜选用发挥疗效迅速的剂型，如注射剂、气雾剂、舌下片等；而慢性疾病用药宜选择作用缓和、持久的剂型，如丸剂、片剂、煎膏剂等；皮肤疾患宜选用软膏剂、外用膜剂、洗剂等。

2. 根据药物本身及其成分的性质选择剂型　中药制剂所含的成分极为复杂，一般而言，含难溶性或水中不稳定成分的药物、主要含挥发油或有异臭的药物不宜制成口服液等

液体剂型。药物成分易被胃肠道破坏或不吸收，对胃肠道有刺激，或因肝脏首关效应而使疗效显著降低的药物等均不宜制成口服剂型。成分间易产生沉淀等配伍变化的组方，则不宜制成注射剂或口服液等液体剂型。

3. 根据生产条件和“五方便”的要求选择剂型　在满足治疗疾病需要和根据药物本身性质选择剂型的基础上，还要充分考虑生产条件，同时力求使药物的剂型符合“五方便”（生产、贮存、运输、携带、服用方便）、“三效”（高效、速效、长效）、“三小”（剂量小、毒性小、不良反应少）以及成本低廉的要求。

三、中药剂型的分类

药物的剂型种类繁多，为了便于学习、研究和应用，把药物剂型分为以下几类。

（一）按形态分类

1. 固体剂型　如散剂、丸剂、片剂、膜剂、胶囊剂等。
2. 半固体剂型　如软膏剂、糊剂等。
3. 液体剂型　如汤剂、糖浆剂、注射剂、合剂、酊剂等。
4. 气体剂型　如气雾剂、烟剂等。

（二）按分散系统分类

1. 真溶液型　如芳香水剂、溶液剂、糖浆剂、甘油剂，醑剂、注射剂等。
2. 胶体溶液型　如胶浆剂、火棉胶剂、涂膜剂等。
3. 乳剂型　如口服乳剂、静脉注射乳剂，以及部分搽剂等。
4. 混悬型　如某些合剂、洗剂、混悬剂等。
5. 气体分散型　如气雾剂、吸入剂等。
6. 微粒分散型　如微球剂、微囊剂、纳米囊、纳米球等。
7. 固体分散型　如散剂、颗粒剂、丸剂、片剂、粉针剂等。

（三）按给药途径分类

1. 经胃肠道给药剂型　有汤剂、合剂（口服液）、糖浆剂、煎膏剂、酒剂、流浸膏剂、散剂、胶囊剂、颗粒剂、丸剂、片剂等。

2. 不经胃肠道给药剂型　①注射给药：注射剂，包括静脉注射、肌内注射、皮下注射、皮内注射、穴位注射等；②呼吸道给药：气雾剂、吸入剂、烟剂等；③皮肤给药：软膏剂、膏剂、橡皮膏剂、糊剂、搽剂、洗剂、涂膜剂、离子透入剂等；④黏膜给药：滴眼剂、滴鼻剂、眼用软膏、口腔膜剂、含漱剂、舌下含片、栓剂等。

（四）按制备方法分类

将主要工序采用相同方法制备的剂型列为一类。如将用浸出方法制备的汤剂、合剂、酒剂、酊剂、流浸膏剂和浸膏剂等归纳为浸出制剂；将用灭菌方法或无菌操作法制备的注射剂、滴眼剂等列为无菌制剂。

任务三　药品标准

我国药品标准包括《中华人民共和国药典》、国家食品药品监督管理局颁发的《药品标准》(简称《局颁药品标准》)。

一、药典

(一) 药典的概念

药典是一个国家规定药品质量规格、标准的法典。由国家组织药典委员会编纂，并由政府颁布施行，具有法律约束力。药典中收载药效确切、不良反应小、质量稳定的常用药物及其制剂，规定其质量标准、制备要求、鉴别、杂质检查及含量测定，并注明适应证或功能主治、用法、用量等，作为药品生产、检验、供应与使用的依据。药典在一定程度上反映了一个国家药品生产、医疗和科学技术水平，同时在保证人民用药安全有效，促进药物研究和生产上发挥了重要作用。

(二)《中国药典》的发展简介

我国是世界上最早颁布全国性药典的国家，早在唐显庆四年（659 年）就颁布了《新修本草》，又称《唐本草》，这是我国最早的药典，也是世界上最早出现的一部全国性药典，比欧洲 1498 年出版的地方性药典《佛洛伦斯药典》早 800 多年，比欧洲第一部全国性药典《法国药典》早 1 100 年。《太平惠民和剂局方》是我国第一部官方颁布的成方规范，也具有药典的性质。

1930 年国民党政府卫生署编纂了《中华药典》，此版药典完全参考英、美国家药典，规定的药品标准不适合当时的国情。药学工作者无法遵守，而且该药典出版后一直未修订过。

中华人民共和国成立后即开展了《中国药典》的编纂工作，至今已颁布了九版（1953 年版、1963 年版、1977 年版、1985 年版、1990 年版、1995 年版、2000 年版、2005 年版以及 2010 年版)，每版药典均在前一版药典的基础上，内容和标准上都有所修改和提高。

《中国药典》(2010 年版）分一部、二部和三部，收载品种总计 4 567 种，其中新增加 1 386种。一部收载药材及饮片、植物油脂和提取物、成方制剂和单味制剂等，品种共计 2 165种，其中新增 1 019 种（包括 439 个饮片标准)、修订 634 种；二部收载化学药品、抗生素、生化药品、放射性药品及药用辅料等，品种共计 2 271 种，其中新增 330 种、修订 1 500 种；三部收载生物制品，品种共计 131 种，其中新增 37 种、修订 94 种。

本版药典的附录亦有较大变化，其中药典一部新增 14 个、修订 47 个；药典二部新增 15 个、修订 69 个；药典三部新增 18 个、修订 39 个。一、二、三部共同采用的附录分别在各部中予以收载。

本版药典收载的品种有较大幅度的增加，现代分析技术得到了进一步扩大应用。附录中新增离子色谱法、核磁共振波谱法、拉曼光谱法指导原则。中药品种中采用了液相色谱-质谱联用、DNA 分子鉴定、薄层-生物自显影技术等。化药品种中采用了分离效能更高的离子色谱法和毛细管电泳法；总有机碳测定法和电导率测定法被用于纯化水、注射用

水等标准中。生物制品部分品种采用了体外方法替代动物试验用于生物制品活性/效价测定，采用灵敏度更高的病毒灭活验证方法等。

（三）其他国家药典

世界上许多国家颁布了自己国家的药典，此外还有国际和区域性药典，常用的有：《美国药典》（简称 U. S. P）、《英国药典》（简称 B. P）、《日本药局方》（简称 J. P）、《国际药典》（简称 Ph. Int）等，其中《国际药典》是世界卫生组织（WHO）为了统一世界各国药品的质量标准和质量控制的方法而编纂的药典，对各国无法律约束力，仅供各国编纂药典时作为参考标准。

二、其他药品标准

其他药品标准主要为《局颁药品标准》，由药典委员会编纂，国家食品药品监督管理局颁布施行。《局颁药品标准》的收载范围包括以下几个方面：

（1）国家食品药品监督管理局审批的国内创新的品种，国内生产的新药以及放射性药品、麻醉药品、中药人工合成品、避孕药品等。

（2）前版药典收载，而现行版未列入的疗效肯定，国内几省仍在生产、使用并需要修订标准的药品。

（3）疗效肯定，但质量标准需进一步改进的新药。

知识拓展：新版 GMP 特点

新版《药品生产质量管理规范》（GMP，2010 年修订）已于 2011 年 3 月 1 日起施行。自 2011 年 3 月 1 日起，新建药品生产企业、药品生产企业新建（改、扩建）车间应符合新版 GMP 的要求。

新版 GMP 的主要特点：①加强了药品生产质量管理体系建设，大幅提高对企业质量管理软件方面的要求。②全面强化了从业人员的素质要求，增加了对从事药品生产质量管理人员素质要求的条款和内容，进一步明确职责。③细化了操作规程、生产记录等文件管理规定，增加了指导性和可操作性。④进一步完善了药品安全保障措施。

国家规定现有药品生产企业将给予不超过 5 年的过渡期，并依据产品风险程度，按类别分阶段达到新版 GMP 的要求。

思考题

1. 何谓药品？中药制剂技术的性质是什么？
2. 中药制剂技术的任务有哪些？
3. 按给药途径分，中药剂型分为哪几类？

（张　媛）

项目二 表面活性剂

教学目标

1. 能力目标：

会根据制剂的要求选择合适的表面活性剂，能分析表面活性剂在制剂中的作用。

2. 知识目标：

掌握表面活性剂的含义、结构特点和分类；熟悉表面活性剂的基本性质、表面活性剂在中药制剂中的应用。

任务一 表面活性剂概述

一、表面活性剂的含义

在一定条件下的任何纯液体都具有表面张力。表面张力是指一种使表面分子具有向内运动的趋势，并使表面自动收缩至最小面积的力。

溶液的表面张力与溶液中溶质的种类和浓度有关。如一些无机盐和糖类可以使水的表面张力略有增加，这类物质一般称为表面非活性物质。一些有机酸和低级醇则使水的表面张力略有下降，这类物质一般称为表面活性物质。而肥皂和洗衣粉可使水的表面张力显著下降。使液体表面张力降低的性质即为表面活性。

表面活性剂是指具有很强表面活性，能使溶液的表面张力显著降低的物质。表面活性剂除具有很强的表面活性，还具有增溶、乳化、润湿、去污、杀菌、消泡和起泡等应用性质，而一般的表面活性物质则无此性质。

二、表面活性剂的特点

1. "双亲性"表面活性剂 多为两亲性物质，其分子结构一般由非极性烃链（亲油基团）和一个以上的极性基团（亲水基团）组成，烃链长度一般在 8 个碳原子以上，极性基团可以是解离的离子基团，也可以是不解离的亲水基团。

表面活性剂的亲水基是极性的羧酸、磺酸、氨基、胺基、胺基盐、羟基、酚胺基、醚键等；亲油基的非极性烃链长度一般在 8 个碳原子以上。例如，肥皂是脂肪酸钠（R—COONa），其碳氢链 R 为亲油基团，—COONa 为亲水基团。图 2 - 1 为硬脂酸钠的分子结

构示意图。

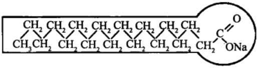


图 2－1　硬脂酸钠的分子结构

2. 表面活性剂的吸附性

（1）溶液中的正吸附：当水中表面活性剂的浓度很低时，表面活性剂分子在水-空气界面产生定向排列，亲水基团朝向水而亲油基团朝向空气，形成单分子层，溶液表面层的浓度大大高于溶液内的浓度，并使溶液的表面张力降低到水的表面张力以下。表面活性剂在溶液表面层聚集的现象称为正吸附。正吸附改变了溶液表面的性质，最外层表现出非极性烃链性质，呈现出较低的表面张力，随之产生较好的润湿性、乳化性、起泡性等。

（2）表面活性剂在固体表面的吸附：表面活性剂溶液与固体接触时，表面活性剂分子也可吸附在固体表面，使固体表面性质发生改变。对极性固体物质，在低浓度时，表面活性剂为单分子层吸附，表面活性剂分子中的疏水基伸向空气；当表面活性剂溶液浓度达临界胶束浓度时，吸附达到饱和，形成双分子层。对于非极性固体物质，一般只发生单分子层吸附，疏水基吸附在固体表面而亲水基伸向空气，使固体表面呈现一定的亲水性。

三、表面活性剂的分类

根据表面活性剂极性基团的解离性质，将表面活性剂分为离子表面活性剂和非离子表面活性剂，离子表面活性剂又可进一步分为阴离子表面活性剂、阳离子表面活性剂和两性离子表面活性剂。

（一）阴离子表面活性剂

阴离子表面活性剂起表面活性作用的部分是阴离子，主要包括肥皂类、硫酸化物和磺酸化物。

1. 肥皂类　为高级脂肪酸的盐，其分子结构通式为 $(RCOO—)_n\text{-}M^{n+}$。常用脂肪酸的烃链在 C_{11}～C_{18}之间，以硬脂酸、油酸、月桂酸等较常用。本类表面活性剂的共同特点是具有良好的乳化能力，容易被酸所破坏，有一定的毒性，有一定的刺激性，一般用于外用制剂。根据其金属离子 M^{n+} 的不同，可分为以下三类：

（1）碱金属皂：为可溶性皂，是脂肪酸的碱金属盐类，一般为 Na 盐或 K 盐，如硬脂酸钠即为常用的钠肥皂。这类表面活性剂使用时易被酸及钙、镁盐所破坏，并有一定的刺激性，一般只用于外用制剂。

（2）碱土金属皂：为不溶性皂，是脂肪酸的二价或三价金属皂，以 Ca^{2+}、Mg^{2+}、Al^{3+}、Zn^{2+} 等为主，一般只用于外用制剂。

（3）有机胺皂：是脂肪酸和有机胺反应形成的皂类，有机胺主要是三乙醇胺。硬脂酸三乙醇胺常用做软膏剂的乳化剂。

2. 硫酸化物　为高级脂肪醇硫酸酯类，其分子结构通式为 $R—O—SO_3—M^+$，其中 R 在 C_{12}～C_{18}之间。常用的有：

（1）硫酸化蓖麻油：俗称土耳其红油，为黄色或橘黄色黏稠液体，有微臭，无刺激性，可与水混合。为去污剂、润湿剂，可代替肥皂洗涤皮肤；也可作增溶剂。

（2）高级脂肪醇硫酸酯类：如十二烷基硫酸钠（月桂醇硫酸钠）、十六烷基硫酸钠（鲸蜡醇硫酸钠）、十八烷基硫酸钠（硬脂醇硫酸钠）等，其乳化能力很强，较肥皂类稳定，用做外用软膏的乳化剂。

3. 磺酸化物　主要有脂肪族磺酸化物、烷基芳基磺酸化物、烷基萘磺酸化物等，其分子结构通式为 $R—SO_3—M^+$。其水溶性和耐钙、镁盐的能力虽比硫酸化物稍差，但不易水解，在酸性水溶液中特别稳定。常用的有：

（1）脂肪族磺酸化物：如二辛基琥珀酸磺酸钠（商品名阿洛索-OT）等。

（2）烷基芳基磺酸化物：如十二烷基苯磺酸钠，为目前广泛应用的洗涤剂。

（二）阳离子表面活性剂

这类表面活性剂起作用的部分是阳离子，又称阳性皂。其分子结构的主要部分是一个五价的氮原子，所以也称为季铵化物。常用品种有苯扎氯铵（洁尔灭）、苯扎溴铵（新洁尔灭）和氯化苯甲烃铵等。其特点是水溶性好，在酸性与碱性溶液中均较稳定，除具有良好的表面活性作用外还具有很强的杀菌作用，临床主要用于皮肤、黏膜、手术器械的消毒。

（三）两性离子表面活性剂

亲水基团同时具有正、负离子基团的表面活性剂，在不同 pH 值介质中可表现出阳离子或阴离子表面活性剂的性质。在碱性水溶液中呈现阴离子表面活性剂的性质，具有起泡性、去污力；在酸性水溶液中则呈现阳离子表面活性剂的性质，具有杀菌能力。此种表面活性剂包括天然和人工合成两种制品。

1. 天然的两性离子表面活性剂　主要有卵磷脂和豆磷脂，常用的是卵磷脂，其分子结构由磷酸脂型的阴离子部分和季铵盐型阳离子部分组成，因卵磷脂有两个疏水基团，故不溶于水，但对油脂的乳化能力很强，可制成油滴很小、不易被破坏的乳剂，同时毒性相对较小。常用于注射用乳剂及脂质体制备的主要辅料。

2. 合成的两性离子表面活性剂　本类表面活性剂的阴离子部分主要是羧酸盐，阳离子部分主要是胺盐或季铵盐。由胺盐构成者即为氨基酸型，由季铵盐构成者即为甜菜碱型。两性离子表面活性剂毒性各不相同。

氨基酸型在等电点（一般微酸性）时，亲水性减弱，可产生沉淀；甜菜碱型不论在酸性、碱性或中性溶液中均易溶解，在等电点时也无沉淀，适用于任何 pH 值环境。

（四）非离子表面活性剂

这类表面活性剂在水中不解离，分子中构成亲水基团的是甘油、聚乙二醇和山梨醇等多元醇，构成亲油基团的是长链脂肪酸或长链脂肪醇以及烷基或芳基等，它们以酯键或醚键与亲水基团结合。这类表面活性剂毒性低，不解离，不受溶液 pH 值的影响，能与大多数药物配伍，广泛用于外用、内服制剂和注射剂，有些品种还可用于静脉注射剂。

1. 脂肪酸山梨坦类（Spans，司盘类）　为脱水山梨醇脂肪酸酯类，即山梨醇与各种不同的脂肪酸所组成的酯类化合物，商品名为司盘类。山梨醇为六元醇脱水而环合形成，连接一脂肪酸酯基。根据结合的脂肪酸种类和数量的不同，可分为月桂酸山梨坦（司盘20）、棕榈酸山梨坦（司盘 40）、硬脂酸山梨坦（司盘 60）、三硬脂酸山梨坦（司盘 65）、

油酸山梨坦（司盘 80）和三油酸山梨坦（司盘 85）等多个品种。脂肪酸山梨坦类是常用的油包水型乳化剂，但在水包油型乳剂中，司盘 20 和司盘 40 常与聚山梨酯配伍用做混合乳化剂；而司盘 60、司盘 65 等则适合在油包水型乳剂中与吐温配合使用。

2. 聚山梨酯类（Tweens，吐温类）　聚山梨酯是聚氧乙烯脱水山梨醇脂肪酸酯，由脱水山梨醇脂肪酸酯与环氧乙烷反应生成的亲水性化合物。根据脂肪酸不同，有聚山梨酯 20（吐温 20）、聚山梨酯 40（吐温 40）、聚山梨酯 60（吐温 60）、聚山梨酯 65（吐温 65）、聚山梨酯 80（吐温 80）和聚山梨酯 85（吐温 85）等多种型号。由于分子中含有大量亲水性的聚氧乙烯基，故其亲水性显著增强，成为水溶性表面活性剂。主要用做增溶剂、水包油（O/W）型乳化剂。

3. 聚氧乙烯脂肪酸酯类　为聚乙二醇与长链脂肪酸缩合而成，商品名为卖泽（Myrij）类，结构通式为 $R—COO—CH_2—(CH_2OCH_2)_n—CH_2OH$，其中 $—(CH_2OCH_2)_n$ 是聚乙二醇形成的聚氧乙烯基，n 是聚合度。该类表面活性剂的水溶性和乳化性很强，常用做 O/W 型乳剂的乳化剂。

4. 聚氧乙烯脂肪醇醚类　是由聚乙二醇与脂肪醇缩合而成的醚类，结构通式为 $R—O—(CH_2OCH_2)_nH$，商品名为苄泽（Brij）。制剂中常用做乳化剂和增溶剂。

5. 聚氧乙烯-聚氧丙烯共聚物　由聚氧乙烯与聚氧丙烯聚合而成。聚氧乙烯具有亲水性，而聚氧丙烯基随着相对分子质量的增大而亲油性增强，具有亲油性。常用的有普流罗尼克（pluronic F-68），该类表面活性剂对皮肤无刺激性和过敏性，对黏膜刺激性极小，毒性也比其他非离子型表面活性剂小，可用做静脉注射用的乳化剂。

四、表面活性剂的基本性质

（一）临界胶团浓度

表面活性剂水溶液达到一定浓度时，溶液表面层上的表面活性剂分子定性吸附达到饱和，剩余的表面活性剂分子转入溶液中。由于表面活性分子的疏水基与水的亲和力小，浓度继续增加时，溶液内部表面活性分子浓度增加，疏水部分相互吸引，自发地聚集和定向排列，形成疏水基团向内、亲水基团向外、直径在胶体范围的球形缔合体，这种缔合体称为胶团或胶束。胶团外部是亲水基形成的栅状结构，内部是碳氢链形成内核，胶团可呈现球状、棒状、束状、板状、层状等多种形状，如图 2-2 所示。

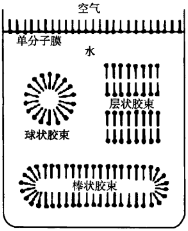


图 2-2　胶团的形状

表面活性剂在溶液中开始形成胶团时的浓度称为临界胶团浓度（*CMC*）。当到达临界胶团浓度时，溶液的各种物理化学性质便会发生突变，如分散系统由近似真溶液变成类似胶体溶液，同时表面张力接近最低点，增溶作用增强，起泡性能和去污力加大，渗透压、黏度等增大，出现丁达尔现象等。每种表面活性剂都有自己的临界胶团浓度，同时，临界胶团浓度受温度、溶液浓度、分子缔合程度以及电解质、pH 值等影响。临界胶团浓度越低，表面

活性剂效率越高，反之则越弱。

知识链接：常用表面活性剂的CMC值

表2-1 常用表面活性剂的CMC值

名称	温度(℃)	CMC (mol/L)	名称	温度(℃)	CMC (mol/L)
硬脂酸钾	50	4.50×10^{-4}	溴化十二烷基代吡啶		1.23×10^{-2}
油酸钾	50	1.20×10^{-3}	溴化十二烷基三甲基胺		1.60×10^{-2}
月桂酸蔗糖酯		2.38×10^{-6}	氯化十二烷基胺	25	1.6×10^{-2}
月桂酸钾	25	1.25×10^{-2}	十四醇聚氧乙烯(6)醚	25	1.0×10^{-5}
棕榈酸蔗糖酯		9.5×10^{-5}	丁二酸二辛基磺酸钠	25	1.24×10^{-2}
硬脂酸蔗糖酯		6.6×10^{-5}	对-十二烷基苯磺酸钠	25	1.4×10^{-2}
辛烷基磺酸钠	25	1.50×10^{-1}	月桂醇聚氧乙烯(9)醚	25	1.0×10^{-4}
辛烷基硫酸钠	40	1.36×10^{-1}	月桂醇聚氧乙烯(6)醚	25	8.7×10^{-5}
十二烷基磺酸钠	25	9.0×10^{-3}	月桂醇聚氧乙烯(12)醚	25	1.4×10^{-4}
十二烷基硫酸钠	40	8.60×10^{-3}	聚山梨酯20 (g/L，下同)	25	6.0×10^{-2}
十四烷基硫酸钠	40	2.40×10^{-3}	聚山梨酯80	25	1.4×10^{-2}
十六烷基硫酸钠	40	5.80×10^{-4}	聚山梨酯85	25	2.3×10^{-2}
十八烷基硫酸钠	40	1.70×10^{-4}	聚山梨酯40	25	3.1×10^{-2}
溴化十六烷基三甲基铵		9.12×10^{-5}	聚山梨酯60	25	2.8×10^{-2}
氯化十六烷基三甲基铵	25	1.60×10^{-2}	聚山梨酯65	25	5.0×10^{-2}

（二）亲水亲油平衡值 *HLB*

表面活性剂分子中亲水和亲油基团对水或油的综合亲和力称为亲水亲油平衡值（*HLB*）。将非离子表面活性剂 *HLB* 值的范围定为0～20，其结构中疏水性最大的部分由饱和烷基组成，与石蜡相似；其结构中亲水性最大的部分由氧乙烯基组成，与聚氧乙烯相似。因此可将石蜡的 *HLB* 值定为0；将聚氧乙烯的 *HLB* 值定为20，表面活性剂的 *HLB* 值一般介于0～20之间。

表面活性剂的 *HLB* 值越大，其亲水性越强；表面活性剂的 *HLB* 值越小，其亲油性越强。不同 *HLB* 值的表面活性剂有不同的用途，选择使用表面活性剂，主要根据 *HLB* 值的大小。表面活性剂的 *HLB* 值范围和适应性如表2-2所示。

表 2－2　表面活性剂 *HLB* 值范围和适应性

HLB 值范围	适应性	*HLB* 值范围	适应性
0.8～3	部分消泡剂	8～16	水包油型（O/W）乳化剂
3～8	油包水型（W/O）乳化剂	13～16	去污剂
7～9	润湿剂、铺展剂	15～18	增溶剂

在实际应用中，表面活性剂常两种或两种以上混合使用，以提高制剂的质量与稳定性。非离子型表面活性剂的 *HLB* 值有加和性，混合表面活性剂的 *HLB* 值可用以下公式计算：

$$HLB_{混合}=\frac{W_A \cdot HLB_A+W_B \cdot HLB_B}{W_A+W_B} \tag{2-1}$$

式中，HLB_A 和 HLB_B 分别表示表面活性剂 A 和 B 的 *HLB* 值，$HLB_{混合}$ 为混合表面活性剂的 *HLB* 值，W_A 和 W_B 分别表示表面活性剂 A 和 B 的量（如重量、比例量等）。

（三）起昙和昙点

某些含聚氧乙烯基的非离子型表面活性剂的溶解度，随温度的升高而增大，当达到某一温度后，其溶解度急剧下降，溶液变混浊或分层，但冷却后又恢复澄明，这种由澄明变混浊的现象称为起昙，起昙的温度称为昙点（浊点）。产生起昙现象的原因，主要是由于含聚氧乙烯基的表面活性剂（如聚山梨酯）在水中其亲水基团（聚氧乙烯基）能与水发生氢键缔合而呈溶解状态，但这种氢键缔合很不稳定，当温度升高到昙点时，聚氧乙烯链与水形成的氢键断裂，使表面活性剂溶解度急剧下降并析出，溶液出现混浊。在聚氧乙烯链相同时，碳氢链越长，昙点越低；在碳氢链相同时，聚氧乙烯链越长，昙点越高。

昙点是非离子表面活性剂的特征值，此类表面活性剂的昙点在 70～100 ℃，但有的含聚氧乙烯基的表面活性剂没有昙点，如聚氧乙烯聚氧丙烯共聚物 pluronicF－68，极易溶于水，在达到沸腾点时也没有起昙现象。

含有可能产生起昙现象的表面活性剂的制剂，由于加热灭菌等影响而导致表面活性剂的增溶或乳化能力下降，使被增溶物质析出或相应的乳剂破裂。有的可能在温度降低时恢复原状，有的则难以恢复。因此，含此类表面活性剂的制剂应注意加热灭菌温度的影响。

（四）表面活性剂的复配

表面活性剂相互之间或与其他化合物的配合使用称为复配，复配时可能发生相互作用，使用时应注意。

阳离子表面活性剂与阴离子表面活性剂具有相反的电荷，配伍在一起时，可发生反应而形成沉淀。阴离子表面活性剂与许多带正电荷的药物如生物碱、局部麻醉剂、拟交感神经药、拟胆碱药、安定剂及抗抑郁药等发生反应，而使效价或生物利用度降低。

阳离子表面活性剂与带负电荷的水溶性聚合物能形成复凝聚物。如含羧酸的阿拉伯胶、果胶酸、海藻酸、羧甲基纤维素钠等与阳离子表面活性剂结合后因亲水性降低，形成复凝聚物而沉淀。

离子型表面活性剂与蛋白质之间能发生反应，蛋白质在酸性或碱性介质中，可发生解离而分别带有正电荷或负电荷，可与离子型表面活性剂发生反应，使蛋白质变性而失去活性。

许多不溶性无机盐如硫酸钡能吸附阴离子表面活性剂，使溶液中的表面活性剂浓度下降，从而改变其分散固体的表面活性。而季铵盐类阳离子型表面活性剂与带负电荷的皂土、白陶土、滑石粉等之间存在配伍禁忌，可结合生成不溶性复合物。

（五）表面活性剂的生物学性质

1. 对药物吸收的影响　表面活性剂的存在可促进或延缓药物的吸收，表面活性剂可影响机体的胃排空速率、肠道蠕动状况以及生物膜的结构特性，还可影响药物的溶解度及溶解速度等，这些因素与药物的吸收有关，加上表面活性剂本身的结构特点，制剂中使用的浓度及与其他附加物质的相互作用，都会影响到药物的吸收情况。

如果药物被增溶在胶团内，药物从胶团内向外扩散的速度和程度以及胶团与胃肠生物膜融合的难易程度等均会影响药物的吸收，表面活性剂的浓度也是重要的影响因素，如果药物可以顺利从胶团内扩散或胶团本身迅速与胃肠黏膜融合，则增加吸收。反之，则使吸收降低。

2. 与蛋白质的相互作用　离子型表面活性剂与蛋白质之间可发生反应。在碱性条件下蛋白质分子结构中的羧基发生解离而带有负电荷，在酸性条件下蛋白质分子结构中的氨基或胺基发生解离而带有正电荷。因此可分别与阳离子表面活性剂或阴离子表面活性剂发生电性结合。此外，表面活性剂还可能破坏蛋白质二维结构中的盐键、氢键和疏水键，从而使蛋白质各残基之间的交联作用减弱，螺旋结构受到破坏，使蛋白质内部呈无序的疏松状态，最终使蛋白质变性而失去活性。

3. 毒性和刺激性　一般而言，阳离子型表面活性剂的毒性较大，其次是阴离子型表面活性剂，非离子型表面活性剂的毒性相对较小。两性离子型表面活性剂的毒性小于阳离子型表面活性剂。表面活性剂用于静脉给药的毒性大于口服给药。

阴离子及阳离子型表面活性剂还有较强的溶血作用，如十二烷基硫酸钠溶液就有强烈的溶血作用。非离子型表面活性剂也有轻微的溶血作用。聚山梨酯类的溶血作用通常比其他含聚氧乙烯基的表面活性剂小。其顺序为聚氧乙烯烷基醚＞聚氧乙烯烷芳基醚＞聚氧乙烯脂肪酸酯＞吐温类，在吐温的溶血顺序中，吐温 20＞吐温 60＞吐温 40＞吐温 80。

表面活性剂外用时呈现较小的毒性。仍以非离子型对皮肤和黏膜的刺激性为最小。例如季铵盐类化合物浓度高于1%时可对皮肤产生损害；十二烷基硫酸钠产生损害的浓度在20%以上，而吐温类对皮肤和黏膜的刺激性很低。

任务二　表面活性剂的应用

在药剂中，表面活性剂主要用做增溶剂、乳化剂、润湿剂、起泡剂与消泡剂、杀菌剂和抑菌剂等。

一、增溶剂

表面活性剂形成胶团后增大了某些难溶性药物在水中的溶解度，使形成澄明溶液的过程称增溶。能增加药物溶解度的表面活性剂称为增溶剂。

表面活性剂的增溶作用是因为表面活性剂在溶剂中形成胶团后，胶团能将药物分子

"携带"在胶团结构中，通过胶团在溶剂中的良好溶解性能"携带"药物分子分散在溶剂中。

亲水性小的药物如生物碱、挥发油类，在水中的溶解度达不到治疗所需浓度，需使用增溶剂增加药物溶解度，增溶剂的用量一般为药物的5～10倍。添加增溶剂后，还可防止某些药物的氧化和水解，因为某些不稳定的药物被"携带"在胶团之中，与氧隔绝，从而使药物的不饱和位置受到保护。

二、乳化剂

表面活性剂分子能在油-水界面定向排列，使油-水界面张力降低，并在分散相液滴的周围形成一层保护膜，防止了分散相液滴的聚集合并，使乳剂稳定，此时表面活性剂起乳化剂的作用。

表面活性剂的 *HLB* 值可决定乳剂的类型。通常 *HLB* 值在3.5～8的表面活性剂可作为水/油型（W/O）乳化剂，*HLB* 值在8～18的表面活性剂可作为油/水型（O/W）乳化剂。

三、润湿剂

促进液体在固体表面铺展或渗透的作用叫润湿作用，能起润湿作用的表面活性剂叫润湿剂。表面活性剂可降低疏水性固体药物和液体之间的界面张力，使液体能黏附在固体表面，在固-液界面定向吸附，排除固体表面所吸附的气体，降低了液体与固体表面间的接触角，使固体易于分散在液体中或液体易于吸附于固体表面。

中药浸提时，在溶剂中加入适量表面活性剂，可加强溶剂的润湿和渗透，促进有效成分的解吸、溶解和浸出，有利于中药材中药效成分的提取；对于某些难以崩解的片剂，加入表面活性剂后可提高其与胃肠液的亲和力，加速片剂的润湿、崩解和溶解过程；软膏剂中加入表面活性剂，可以提高其亲水性和可洗性，加速药物从基质中的释放速度。

作为润湿剂的表面活性剂，其 *HLB* 值一般在7～9并应有适宜的溶解度。

四、起泡剂与消泡剂

由于亲水较强的表面活性剂吸附在液-气表面，降低了液体的表面张力以及增加液体黏度，使泡沫形成稳定，有发生泡沫和稳定泡沫的作用，表面活性剂称为起泡剂和稳泡剂。作为起泡剂和稳泡剂的表面活性剂主要应用在皮肤、腔道黏膜给药剂型中。泡沫的形成，使药物在用药部位均匀分散且不易流失。

消泡剂是指用来消除破坏泡沫的表面活性剂，通常具有较强的亲油性，*HLB* 值为1.5～3，可争夺并吸附在泡沫液层表面上取代原来的起泡剂，但因其本身并不能形成稳定的液膜而致泡沫被破坏。

在中药制剂生产中，一些中药材的浸出液含有皂苷、蛋白质、树胶以及其他高分子化合物，当剧烈搅拌或蒸发浓缩时，可产生大量稳定的泡沫，给操作带来困难，因此可以加入消泡剂克服。

五、杀菌剂和抑菌剂

阳离子型表面活性剂具有杀菌和抑菌作用，能与细菌生物膜的蛋白质产生相互作用，使蛋白质变性而失去功能。表面活性剂在水中都有比较大的溶解度，根据使用浓度，可用于手术前皮肤消毒、伤口或黏膜消毒、器械消毒和环境消毒。

六、其他

表面活性剂还可以作为助悬剂、去污剂、抗静电剂、软化剂、缓蚀剂等。

总之，表面活性剂在药剂中的应用很广泛。需要说明的是，表面活性剂所发挥的作用，并不单单是某一方面的作用，很多情况下一种表面活性剂可以同时发挥多种作用。

知识拓展：新一代表面活性剂

目前，已经合成的新一代表面活性剂为低聚表面活性剂等。低聚表面活性剂有二聚体、三聚体和四聚体等，以二聚体表面活性剂为例，结构示意图见图 2－3。

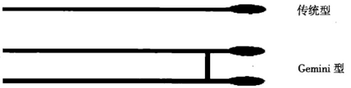


图 2－3 二聚体表面活性剂

二聚体表面活性剂是由两个单链单头基普通表面活性剂在离子头基处通过化学键连接而成，因而阻抑了表面活性剂有序聚集过程中的头基分离力，极大地提高了其表面活性。

思考题

1. 名词解释：表面活性剂、*HLB* 值、临界胶束浓度、昙点。

2. 表面活性剂分为哪几类？指出以下表面活性剂的类型：硬脂酸钠、硬脂酸镁、三乙醇胺皂、月桂醇硫酸钠、鲸蜡醇硫酸钠、硬脂醇硫酸钠、十二烷基苯磺酸钠、苯扎溴铵、卵磷脂、司盘 80、聚山梨酯 80、pluronicF－68。

3. 现有非离子型表面活性剂 A 100 g，其 HLB_A 值为 6，需加入多少克 HLB_B 值为 8 表面活性剂 B，使其 HLB_{AB}值调整为 7。

（李 立）

第二篇

中药制剂通用技术篇

项目三　制药卫生

教学目标

1. 能力目标：

掌握各种灭菌技术以及中药制剂的防腐、防虫操作；会分析影响湿热灭菌的因素。

2. 知识目标：

能掌握药剂卫生的基本要求，各种灭菌技术的特点与适用范围；熟悉中药制剂被污染的途径及预防措施，制剂生产工艺对环境洁净度的要求；了解药品生产环境空气净化技术以及制药环境卫生的要求和管理。

任务一　基础知识

一、制药卫生的重要性

制药卫生是药品生产管理的一项重要工作内容，涉及药品生产的全过程，在药品生产的各个环节，强化制药卫生的管理，践行各项制药卫生的措施，是保证药品质量的重要手段，也是实行 GMP 制度的具体保证。

制药卫生的重要性主要表现在以下几方面：

(1) 药品质量优劣直接关系到患者的健康与生命的安危。当制剂一旦受到微生物污染，在一定的适宜条件下微生物就会生长繁殖，导致药物制剂变质、腐败，使疗效降低或丧失，甚至可能产生一些对人体有害的物质，应用后不仅不能达到预期的防治疾病的目的，而且往往会引起机体感染、发热，甚至产生中毒等不良反应。

(2) 社会的进步与发展，使人们更加重视药品的卫生，同时制药工业的现代化对制药卫生提出了更高的要求。在药品生产过程中，根据药物和剂型的种类、卫生标准的具体要求，有针对性地采取制药卫生措施以确保药品质量。

(3) 药品生产过程是一个复杂的过程，为了达到防止药品生产过程中微生物的污染、抑制微生物在成品中的生长繁殖、杀灭或除去药品中微生物的目的，必须采取相应的有效措施和综合技术，以确保提高药品质量、促进制药工业的发展。

二、药物制剂被污染的途径及处理措施

药品生产过程中微生物污染的途径较多，为预防微生物的污染，保证中药制剂符合微生物限度标准的要求，必须针对微生物的污染途径，采取相应的防菌和灭菌措施。

（一）微生物污染药剂的途径

1. 药物原料　中药材尤其是植物性药材和动物性药材，本身大都带有大量的泥土和微生物、虫卵及杂质等，而且在采收、运输、贮藏过程中还会受到污染，并且含有大量蛋白质、糖类、油脂及盐类等营养成分的药材，在保存过程中微生物还可能继续生长和繁殖。中药材本身就是药剂被微生物污染的主要原因之一。

2. 辅料　中药制剂在制备过程中常使用各种辅料，如水、淀粉、蜂蜜等，往往带有一定数量的微生物，有些辅料含有糖类、蛋白质等营养成分，微生物也可能在贮存过程中继续生长繁殖。

3. 制药器械　直接与药物接触的各种制药设备和用具，如粉碎机、振荡筛、搅拌机、颗粒机、制丸机、压片机及各种容器等表面带有微生物，会直接污染药品。

4. 环境条件　空气中的微生物来自土壤、人和动物体表及其排泄物。在不洁的环境中，空气中含有大量微生物，从而污染药物与辅料、制药工具与设备，最终导致中药制剂的污染。

5. 操作人员　制药生产过程中，操作人员是最主要的微生物污染源。人体外表皮肤、毛发、手以及穿戴的鞋、帽和衣服上都带有微生物，操作过程中又不可避免地与药物接触，从而导致中药制剂被微生物污染。

6. 包装材料　制剂成品一般都要按规定规格和形式进行包装。包装用的玻璃瓶、塑料瓶、塑料袋、铝箔、复合膜及包装纸等，如果这些包装材料本身的质量不佳或保管不当，均有污染微生物的可能。它们与药品直接接触，也会造成中药制剂的污染，从而直接影响产品质量。

（二）预防中药制剂污染措施

1. 原辅料、包装材料的选择与处理

（1）中药原料：应做必要的前期处理，尽量减少或杀灭微生物，使之符合标准要求，确保成品质量。如苦木、板蓝根、穿心莲等耐热、质地坚硬药材可采用水洗、流通蒸汽灭菌、干燥等方法处理；大黄、薄荷、肉桂等热敏感成分药材可用乙醇喷洒、环氧乙烷气体灭菌、射线辐射灭菌、低温干燥等方法处理。

（2）辅料：蜂蜜、淀粉、糊精等使用之前应严格选择和进行适当处理，以减少或防止将微生物带入药剂中。制药用水应符合《中国药典》（2010 年版）有关规定，如我国规定饮用水每毫升中含菌落总数不超过 100 cfu（菌落形成单位）。在制剂生产过程中，洗涤和浸出用水至少应选用饮用水，配制制药用水则应按照相应剂型的要求选用纯化水或注射用水。

（3）包装材料：直接接触药品的内包装根据其不同性质和要求，材料可采用清洗、洁净、灭菌等方法杜绝微生物的污染。

2. 生产过程、贮藏过程的控制

（1）环境卫生和空气的净化：要注意药品生产车间的环境卫生，在生产区周围不得有

污染源，车间内空气的净化应符合 GMP 洁净要求，无菌操作室则应严格控制无菌。

(2) 制药设备和用具的处理：直接与药物接触的各种制药设备和用具使用后尽快清洗干净，保持洁净和干燥状态。必要时临用前还应消毒灭菌。

(3) 操作人员的卫生管理：必须按各生产区域的要求对工作人员的个人卫生做出具体规定。操作人员应严格执行卫生管理制度，穿着专用工作服和定期进行健康检查。

(4) 药品贮藏运输的管理：生产好的药品包装要防止破损，为保证中药制剂在贮存过程中不变质，应采取各项防腐措施，并按贮藏要求保存管理。

三、中药制剂卫生的基本要求

药物制剂分为无菌制剂和非无菌制剂（限菌制剂）。限菌制剂是指允许一定限度的微生物存在，但不得有规定控制菌存在的药物制剂。中药制剂中的微生物包括活螨、细菌和真菌、致病菌。致病菌包括大肠埃希菌、大肠埃希菌群、沙门菌、铜绿假单胞菌、金黄色葡萄球菌、梭菌。根据人体对环境微生物的耐受程度，《中国药典》（2010 年）版一部附录中对不同给药途径及不同药物原料的药物制剂做了相应的规定。

（一）无菌制剂

制剂通则、品种项下要求无菌的制剂及标示无菌的制剂应符合无菌检查法规定。

（二）口服给药制剂

1. 不含药材原粉的制剂　大肠埃希菌：每毫升或每克不得检出。细菌数：每克不得超过 1 000 cfu（即“菌落形成单元数”），每毫升不得超过 100 cfu。霉菌和酵母菌：每克或每毫升不得超过 100 cfu。

2. 含药材原粉的制剂　大肠埃希菌：每克或每毫升不得检出。大肠菌群：每克应小于 100 个，每毫升应小于 10 个。细菌数：每克不得超过 10 000 cfu（丸剂每克不得超过 30 000 cfu），每毫升不得超过 500 cfu。霉菌和酵母菌：每克或每毫升不得超过 100 cfu。

3. 含豆豉、神曲等发酵原粉的制剂　大肠埃希菌：每克或每毫升不得检出。大肠菌群每克应小于 100 个，每毫升应小于 10 个。细菌数：每克不得超过 100 000 cfu，每毫升不得超过 1 000 cfu。霉菌和酵母菌：每克不得超过 500 cfu，每毫升不得超过 100 cfu。

（三）局部给药制剂

1. 用于手术、烧伤或严重创伤的局部给药制剂　应符合无菌检查法规定。

2. 用于表皮或黏膜不完整的含中药材原粉的局部给药制剂　金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌：每克、每毫升或 10 cm^2 不得检出。细菌数：每克或 10 cm^2 不得超过 1 000 cfu，每毫升不得超过 100 cfu。霉菌和酵母菌：每克、每毫升或 10 cm^2 不得超过 100 cfu。

3. 用于表皮或黏膜完整的含中药材原粉的局部给药制剂　金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌：每克、每毫升或 10 cm^2 不得检出。细菌数：每克或 10 cm^2 不得超过 10 000 cfu，每毫升不得超过 100 cfu。霉菌和酵母菌：每克、每毫升或 10 cm^2 不得超过 100 cfu。

4. 耳、鼻及呼吸道吸入给药制剂　金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌：每克、每毫升或 10 cm^2 不得检出。大肠埃希菌：鼻及呼吸道给药制剂，每克、每毫升或 10 cm^2 不得检出。细菌数：每克、每毫升或 10 cm^2 不得超过 100 cfu。霉菌和酵母菌：每克、每毫升或 10 cm^2 不得超过 10 cfu。

5. 阴道、尿道给药制剂　金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌、梭菌、白色念珠菌：每

克、每毫升或 10 cm^2 不得检出。细菌数：每克、每毫升或 10 cm^2 不得超过 100 cfu。霉菌和酵母菌：每克、每毫升或 10 cm^2 不得超过 10 cfu。

6. 直肠给药制剂　金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌：每克或每毫升不得检出。细菌数：每克不得超过 1 000 cfu，每毫升不得超过 100 cfu。霉菌和酵母菌：每克或每毫升不得超过 100 cfu。

7. 其他局部给药制剂　金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌：每克、每毫升或 10 cm^2 不得检出。细菌数：每克、每毫升或 10 cm^2 不得超过 100 cfu。霉菌和酵母菌：每克、每毫升或 10 cm^2 不得超过 100 cfu。

（四）其他制剂

1. 含动物组织（包括脏器提取物）及动物类原药材粉（蜂蜜、王浆、动物角、阿胶除外）的口服给药制剂　每 10 g 或 10 mL 不得检出沙门菌。

2. 有兼用途径的制剂　应符合各给药途径的标准。

3. 霉变、长螨者　均以不合格论。

4. 中药提取物及辅料　参照相应制剂的微生物限度标准执行。

（五）微生物限度的检查

微生物限度检查系指检查非规定灭菌制剂及其原料、辅料受微生物污染程度的方法。检查项目包括细菌数、真菌数、酵母菌数及控制菌检查。

微生物限度检查应在环境洁净度 B 级下的局部洁净度 A 级的单向层流空气区域内进行。检验全过程必须严格遵守无菌操作，防止再污染。除另有规定外，本检查法中细菌培养温度为 30～35 ℃；真菌、酵母菌培养温度为 23～28 ℃；控制菌培养温度为 35～37 ℃。

微生物限度检查包括以下方面：①细菌、真菌及酵母菌计数；②大肠埃希菌检查；③大肠菌群的检查；④沙门菌的检查；⑤铜绿假单胞菌的检查；⑥金黄色葡萄球菌的检查；⑦梭菌的检查。

检验结果以 1 g、1 mL、10 g、10 mL 或 10 cm^2 为单位报告。

四、制药环境的卫生管理

制药环境的卫生管理是药厂和制剂室管理的主要任务之一，对于确保制剂质量具有十分重要的作用。对于制剂生产来说药品受到污染最常见的两种形式有：尘粒污染和微生物污染；传播污染的四大传媒是：空气、水、表面和人体。因此，制药环境的卫生标准从以下四个方面制定。

（一）环境卫生

1. 生产区和周围环境应整洁无污染源　生产区和厂房要合理布局，利于卫生管理；能防止昆虫、鸟类、鼠类等动物进入；要划分责任区域，落实到部门，每日清扫整理。

2. 解决“三废”　对于“三废”（废水、废气、废渣）能及时处理，防止污染环境。

3. 实现“五无”　厂区内应无积水、无垃圾渣土、无杂物、无药渣、无蚊蝇滋生地。

4. 搞好绿化，美化环境　厂区内避免泥沙路；所有空地均应绿化，以免尘土飞扬，保持空气洁净。

知识链接：中药药渣的处理

中成药生产中产生大量的药渣废弃物，如果药渣不及时运出厂区，容易导致药品

生产和厂区环境污染，运出后不及时处理，极易造成环境污染，尤其对水质的影响更为严重。

因中药及制剂多由植物、动物类药材组成，提取有效成分后的药渣，一般含有大量的粗纤维、粗脂肪、淀粉、粗多糖、粗蛋白、氨基酸及微量元素等。故可将其制成饲料，或提取一些活性成分，也可用于食用菌的栽培、有机肥料等，实现药渣生态消化。在处理药渣过程中，应明确中药药渣的性质，分类进行处理，方式应简便易行，尽量做到充分利用。

（二）车间卫生

车间卫生是保证药品不受污染的必要条件，一般要求做到以下几点：

1. "六无"　即无蚊、无蝇、无虫、无鼠、无灰尘、无私人物品。

2. "六禁止"　即禁止有皮肤病、传染病患者和体表有伤口及对药物敏感者接触药品；禁止在车间内吸烟和吃东西；禁止利用车间内生产设施洗涤、挂晾、烘烤衣物或存放非生产物料；禁止将生活用品、食物及个人杂物等非生产用品带入或贮存在车间内；禁止穿戴工作服、帽、鞋走出车间；禁止非生产人员随意进出车间。

3. "六洁净"　即车间内表面（天花板、墙壁及地板）洁净，应平整光滑、无缝隙，不脱落散发及吸附尘粒，并能耐受清洗和消毒；机械设备洁净，无跑冒滴漏，无油垢；进车间的物料洁净；冲洗池洁净；门窗玻璃完整洁净；空气洁净，进入控制区、洁净区的空气须经净化过滤，达到规定的空气洁净度。

4. "二整齐"　即生产工具、容器放置整齐；包装物料放置整齐。

（三）个人卫生

制药人员的个人卫生直接影响药品质量。因此，操作人员必须按规定要求做到以下几点：

1. "六勤"　勤洗头、勤洗澡、勤理发、勤剃须、勤剪指甲、勤换衣。

2. "四戴"　进入生产现场，必须先洗手消毒，穿戴好工作衣、帽、鞋、口罩，包盖好全部头发、胡须及脚部；直接接触药物的人员应戴上手套或指套；进入控制区的人员必须穿戴本区域规定的工作服及鞋帽；到洁净区的人员，还须经净化程序后方可进入。

3. "四不"　即操作人员不得化妆；不得佩戴装饰物；不得手直接接触药品；进入洁净区的人员不得裸手操作。

4. "一定"　定期接受健康检查，建立操作人员的健康档案。

（四）生产工艺卫生

药物制剂直接用于防病治病，卫生标准很高。因此，制剂生产过程必须保证清洁卫生，一般要求做到以下几方面：

（1）直接与药物接触的机械、设备、管道、工具、容器等，用前须消毒，用毕要及时洗净和烘干，应每天或每班清洗，连续使用时应每班清洗。

（2）各工序在生产结束后或在更换品种及规格前，必须严格执行清场制度。非专用的设备、管道、容器应按规定拆洗、清洗或灭菌，难以彻底清洗的设备、容器、工具必须专用。

（3）原药材必须按规定除去非药用部位，洗净并干燥后方可投料。凡霉变、虫蛀和化学污染而质量不符合药用的中药材不得用于生产。经处理后的中药材严禁触地，不慎落地

时要进行灭菌处理；已达卫生标准的炮制品、半成品应及时装入密闭容器；领用、操作时应以工具拿取，以防再污染。包装材料应彻底清洁并作必要的消毒处理。

（4）物料进出车间宜设立与生产和卫生要求相适应的中间站，并按品种、规格、批号分别堆放整齐，密闭封存，同时标以明显记号，建立领发核对制度，专人管理。

任务二 空气净化技术

一、空气洁净概述

（一）空气洁净度

在制药企业中，空气净化技术主要是以空气中粒子尺寸及其浓度和微生物数作为控制对象。空气洁净度是指洁净环境中空气包含悬浮粒子量的程度。空气中含粒子的数量越少，洁净度越高。空气洁净技术是创造洁净空气环境的各种技术的总称，采取以创造洁净空气为主要目的的空气调节措施。

（二）空气洁净目的

（1）滤除空气中的粒子及附着于空气尘埃粒子的微生物（细菌本身不能活动，可附着在>5 μm 的悬浮粒子上悬浮于空气中）。

（2）除去药物生产过程中产生的各种粉尘，防止不同药物相互污染（即交叉污染）。

（3）调节控制空气合适的温度和湿度，排除药品生产过程中有害、高温、高湿气体，符合 GMP 对药品生产洁净厂房的规定。

二、药品生产环境洁净度等级与生产环境洁净度要求

（一）药品生产环境洁净度等级

我国《药品生产质量管理规范》GMP（2010 年修订）附录对药厂洁净区空气洁净度划分为四个等级，见表 3－1、表 3－2。洁净度控制尘粒、微生物动态监测的最大允许数量，其中≥0.5 μm 主要控制微尘，≥5.0 μm 级别的微尘则因为与微生物直径等价而用于微生物控制，微生物最大允许单位是 cfu，监测方法有沉降菌法、定量空气浮游菌采样法和表面取样法（如棉签擦拭法和接触碟法）等。

表 3－1 空气洁净度级别标准

洁净度级别	悬浮粒子最大允许数/m^3			
	静态		动态	
	≥0.5 μm	≥5.0 μm	≥0.5 μm	≥5.0 μm
A 级	3 520	20	3520	20
B 级	3 520	29	352 000	2 900
C 级	352 000	2 900	3 520 000	29 000
D 级	3 520 000	29 000	不作规定	不作规定

表 3-2　洁净区微生物监测的动态标准

洁净度级别	浮游菌 (cfu/m³)	沉降菌（90 mm）(cfu/4 h)	表面微生物	
			接触（f55 mm）(cfu/碟)	5 指手套 cfu/手套
A级	1	1	1	1
B级	10	5	5	5
C级	100	50	25	—
D级	200	100	50	—

注：(1) 表中各数值均为平均值。

(2) 单个沉降碟的暴露时间可以少于 4 h，同一位置可使用多个沉降碟连续进行监测并累积计数。

(二) 药品生产环境洁净度要求

不同的药品与剂型，由于药品的用途、给药途径、生产中的工艺流程、生产中的灭菌方式、法定标准中的质量要求等不同，故对生产环境的空气洁净度要求也各不相同，所以，合理的划分洁净室（区）内空气洁净度级别具有十分现实的经济意义。GMP 附录中对药品及制剂生产环境对应的空气洁净级别做了相应的规定，具体要求参见表 3-3、表 3-4。

表 3-3　最终灭菌产品的无菌药品的生产操作环境选择

洁净度级别	最终灭菌产品生产操作示例
C级背景下的局部A级	高污染风险[1]的产品灌装（或灌封）
C级	1. 产品灌装（或灌封） 2. 高污染风险[2]产品的配制和过滤 3. 眼用制剂、无菌软膏剂、无菌混悬剂等的配制、灌装（或灌封） 4. 直接接触药品的包装材料和器具最终清洗后的处理
D级	1. 轧盖 2. 灌装前物料的准备 3. 产品配制（指浓配或采用密闭系统的配制）和过滤直接接触药品的包装 4. 材料和器具的最终清洗

注：(1) 此处的高污染风险是指产品容易长菌、灌装速度慢、灌装用容器为广口瓶、容器须暴露数秒后方可密封等状况。

(2) 此处的高污染风险是指产品容易长菌、配制后需等待较长时间方可灭菌或不在密闭系统中配制等状况。

表 3－4　非最终灭菌产品的无菌药品无菌生产操作环境选择

洁净度级别	非最终灭菌产品的无菌生产操作示例
B级背景下的A级	1. 处于未完全密封[1]状态下产品的操作和转运，如产品灌装（或灌封）、分装、压塞、轧盖[2]等 2. 灌装前无法除菌过滤的药液或产品的配制 3. 直接接触药品的包装材料、器具灭菌后的装配以及处于未完全密封状态下的转运和存放 4. 无菌原料药的粉碎、过筛、混合、分装
B级	1. 处于未完全密封[1]状态下的产品置于完全密封容器内的转运 2. 直接接触药品的包装材料、器具灭菌后处于密闭容器内的转运和存放
C级	1. 灌装前可除菌过滤的药液或产品的配制 2. 产品的过滤
D级	直接接触药品的包装材料、器具的最终清洗、装配或包装、灭菌

注：(1) 轧盖前产品视为处于未完全密封状态。
(2) 根据已压塞产品的密封性、轧盖设备的设计、铝盖的特性等因素，轧盖操作可选择在C级或D级背景下的A级送风环境中进行。A级送风环境应当至少符合A级区的静态要求。
(3) 口服液体和固体制剂、腔道用药（含直肠用药）、表皮外用药品等非无菌制剂生产的暴露工序区域及直接接触药品的包装材料最终处理的暴露工序区域，应参照“无菌药品附录”中D级洁净区的要求设置，企业可根据产品的标准和特性对该区域采取适当的微生物监控措施。

三、空气净化技术

（一）空气净化的基本工艺流程

空气洁净技术是通过对空气的过滤达到一定洁净度，同时以相应的管理保持环境控制系统的有效运转，从而保证药品生产处于符合药品质量要求的环境条件中。其基本工艺流程如图 3－1 所示。

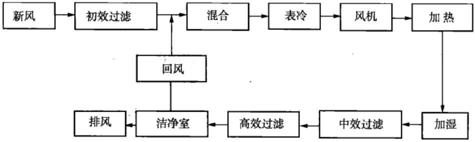


图 3－1　空气净化基本工艺流程

由送风口把经过净化处理的来自送风管路系统的洁净空气送入洁净室，室内产生的尘菌被洁净空气稀释后强迫其由回风口进入回风管系统，在空调机组的混合段与从室外引入的经过初步过滤的新风混合，再经空调机组初效、中效和送风口高效三级过滤后又送入洁净室。洁净室空气经过如此反复循环，就可以在相当一段时期内把污染控制在一个稳定水

平，保持一个适宜的洁净等级。

（二）空气净化系统

药品生产环境的空气净化系统由控制室内温度、相对湿度的空气调节系统和控制室内不溶性微粒和微生物污染的空气过滤系统组成。

空气净化系统是通过在普通的空调调节系统中加入有空气净化作用的过滤器完成的。

1. 空气过滤器　空气过滤是实现洁净区域内空气净化的主要手段，空气净化系统内通常包括初效空气过滤器、中效空气过滤器、亚高效空气过滤器、高效空气过滤器、超高效空气过滤器等几种类型。

（1）初效空气过滤器：是空调、净化系统中的第一级空气过滤器（预过滤器），用于滤除粒径在 5 μm 以上的尘粒和异物，对中、高效过滤器起保护作用。主要有平板式、袋式、自动卷绕式、油浸式等。自动卷绕式空气过滤器是以无纺布卷材为滤材，以过滤器前后压差为传感信号而进行自动、连续更换滤材的一种初效、中效空气过滤器，特别适用于大风量进风系统。

（2）中效空气过滤器：常用在初效过滤器的后面，以提高净化效率。中效过滤器用于滤除 1～5 μm 的悬浮尘粒。最常见的有平板式、袋式、自动卷绕式、分隔板式、静电式等。中效空气过滤器宜集中设置在净化空气调节系统的正压段。

（3）亚高效空气过滤器：主要用于 C 级洁净级别或低于 C 级的洁净级别，也可用于自净器、洁净棚、新风机组等局部净化设备，宜设置在净化空气调节系统末端。种类很多，常见的有分隔板式、管式、袋式等。

（4）高效空气过滤器（HEPA 过滤器）：是一般洁净厂房和局部净化设备的最后一级过滤器，一般放在通风系统的末端，即室内送风口。过滤对象主要是 0.3～1 μm 的尘粒，用于控制送风系统的含尘量，并能除细菌。高效空气过滤器主要采用超细玻璃纤维或超细石棉纤维滤纸为滤材。按结构分为有隔板高效空气过滤器和无隔板高效空气过滤器两类。其结构如图 3－2 所示。

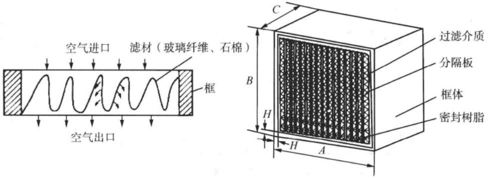


图 3－2　高效空气过滤器的结构

A－过滤器外框的宽度　*B*－过滤器外框的高度　*C*－过滤器外框的深度　*H*－外框的厚度

高效空气过滤器的特点是效力高，阻力大，不能再生，一般 2～3 年更换一次，安装时正反方向不能装倒。高效空气过滤器对细菌的滤除效率基本是 100%，即空气通过高效

空气过滤器后可视为无菌。

（5）超高效空气过滤器：与高效空气过滤器基本相同，主要用于生产环境送风过滤系统的末端净化，但加工处理要求更严格一些。

知识链接：气闸室与空气吹淋室

气闸室即缓冲间，是控制人、物进出洁净室时，避免污染空气进入隔离室。一般可采用无空气幕的气闸室，但洁净度要求高时，亦可采用洁净空气幕的气闸室。空气幕是在洁净室入口处的顶板设置有中、高效过滤器，并通过条缝向下喷射气流，形成遮挡污染的气幕。

空气吹淋室属于人身净化设备，并能防止污染空气进入洁净室。吹淋室可分为三部分：左部为风机、电加热器及过滤器等；右部为静压箱、喷嘴和配电盘间；中间为吹淋室，底部为站人转盘，旋转周期为 14 s，可使人在吹淋过程中受到均匀的射流作用，气流速度一般为 25～35 m/s，且工作服产生抖动，除掉灰尘。吹淋室的门有连锁和自动控制装置，并应设置手动开关装置。

2. 净化空调系统的分类　净化空调系统是指能对洁净区内的空气滤尘净化，并能调节空气的温度、湿度、气流速度等的处理系统。洁净厂房内由于进行生产活动，人、物流的进出和机器装备的运行等原因，产生热、湿、尘、菌、有害物质等负荷，需要通过送人的空气将这些负荷带出以保持体系的平衡。

药厂净化空调系统按送风的方式分为集中式、半集中式与分散式三种，通过强制送风以达到调节不同功能房间洁净空气压力的作用，同时对洁净区内有进行消毒的功能。

（1）集中式空调系统：由空气的初效过滤器、中效过滤器与热湿负荷处理设备（风机、表冷器、加热器、加湿器、除湿机等）组成空调器，设置于空调机房，并用风管与洁净区域内的进风口的静压箱及箱内安装的高效空气过滤器连接组成的净化空调系统。处理过的空气通过送、回风管道输配到各空调房间，并形成循环。适用于面积较大、洁净度较高、位置集中及消声、振动控制要求严格的洁净室，是目前多数药厂采用的空调系统。

（2）半集中式空调系统：半集中式空调系统除具有集中空调机房处理部分空气外，还有分散在被调节房间的空气处理设备，对其室内空气进行就地处理，或对来自集中处理设备的空气再进行补充处理，如诱导器系统、风机盘管系统、局部层流等。

（3）分散式空调系统：是指将空气处理设备分散设置在各个空调房间内的系统。洁净区域内各房间使用各自的空调机组。空调机组把空气处理设备、风机以及冷热源都集中在一个箱体内，接上电源，即可对房间进行空气净化，不用单独的空调机房和送风管，很紧凑，节约空间。适用于空调环境或低级别净化环境，如净化单元、空气自净器、层流罩、洁净工作台等。

3. 洁净区域气流组织与形式　洁净区域内的气流组织是为了在药品生产洁净区域内达到特定的空气的洁净度级别，以限制和避免尘粒及附着在尘粒上的细菌对产品、直接接触产品的包装材料、设备、容器、用具的污染而采用的净化空气流动状态和分布状态。

室内空气组织形式按气流流动状态分为乱流和层流。层流又分为水平单向流（层流）和垂直单向流（层流）。因而洁净室有乱流洁净室、水平单向流（层流）洁净室和垂直单向流（层流）洁净室。

（1）乱流洁净室：洁净空气通过送风口经高效过滤器出口的扩散罩进人室内，洁净空

气流迅速四周扩散，与室内空气混合，稀释室内污染的空气，并于室内的热负荷进行热交换，混合后的气流带着室内的尘埃粒子，在空气正压的作用下，从回风口排走，如图 3－3 所示。

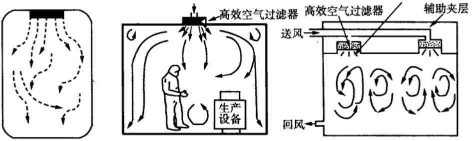


图 3－3　乱流洁净室气流形式

乱流洁净室的气流组织主要包含以下四种形式：①孔板顶送风，又分全孔板顶送风与局部孔板顶送风。全孔板顶送风风速小，气流分布均匀，可达到洁净度等级较高。②流线型散流器顶送风，此种气流组织方式适用于 4 m 以上高大厂房。③高效过滤器风口扩散板顶送风，是生产用洁净区域常用的气流组织形式。④侧送风，此种形式适用于层高较低的厂房，多用于旧厂房的改造，侧送风室内涡流多，洁净度只能达到 C 级。

（2）单向流（层流）洁净室：单向流（层流）洁净室的进风面布满高效过滤器，送风气流经静压箱和高效过滤器的均压均流作用，从送风口到回风口气流流线彼此平行，单向流动的方式充满全室断面。根据气流组织形式分垂直单向流（层流）洁净室和水平单向流（层流）洁净室，单向流（层流）空气在药品的生产中，主要用于暴露在空气状态中的无菌药品和直接接触药品的包装材料与密封材料的开口区域的洁净保护。

1）垂直单向流（层流）洁净室：垂直单向流（层流）以合适的气流流速全方位控制污染。空气流动的速度越快，洁净效果越好。通常，单向流（层流）洁净室的设计中，A 级垂直单向流（层流）洁净室内断面风速 $v \geqslant 0.36\ m/s \pm 0.1\ m/s$。

日常生产中最常用的垂直单向流（层流）装置为洁净级别为 A 级的层流罩，规格较小，主要用于保护药品生产的高风险区域，如无菌灌装的内包材开口区域、灭菌后器物的存放等。垂直单向流（层流）洁净室的构造如图 3－4（a）所示。

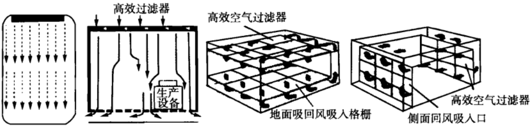
2）水平单向流（层流）洁净室：在侧面送风墙面布满高效空气过滤器，对面的回风墙上布满中效空气过滤器（或与回风格栅组合）。气流通过高效空气过滤器达到洁净状态，并沿水平方向以水平单向流（层流）状态匀速流过工作区，带走工作区散发的尘粒、余热、余湿，经回风墙进入回风静压箱。日常生产中最常用的单向流（层流）装置为水平净化工作台，规格较小。水平单向流（层流）洁净室的工作原理如图 3－4（b）所示。

水平单向流（层流）洁净室必须考虑克服尘粒的重力沉降的影响，因此，设计中 A 级水平单向流（层流）洁净室内断面风速应稍大于垂直单向流（层流）洁净室的风速。

4. 洁净室参数

（1）洁净室内送风量与换气次数：

$$单向流（层流）洁净室送风量=洁净室断面面积（m^2）\times 风速$$



（a）垂直单向流（流层）　（b）水平单向流（流层）

图3-4　单向流（层流）洁净室的工作原理

乱流（非单向流）洁净室送风量＝洁净室容积（m^3）×换气次数（次/h）

药品生产洁净环境空气换气次数应针对不同的剂型，参考换气次数的规定根据热量平衡和风量平衡计算加以验证确定。

（2）洁净室内新风量：为了满足洁净室内的人员健康需求，工艺设备排气补充空气的要求，应保证对室内供给一定量的新风，其数值通常选取下列风量的最大值。①乱流洁净室总送风量的10%，平行流洁净室总送风量的2%。②补偿室内排风和保持室内正压值所需的新风量。③保证室内每人每小时的新风量不少于40 m^3。

（3）洁净室的压力差：为了保持空气洁净级别不同的相邻房间之间的空气不至于相互交叉流动，造成污染，不同洁净级别房间之间应保持空气的压差。通常，洁净级别不同的相邻区域之间的空气的静压差大于10 Pa。相同洁净级别的不同功能区域（操作间）之间的压差梯度在GMP中没有具体规定，可根据生产工艺适当确定。

（4）洁净室的温度和湿度：药品生产环境的温、湿度应符合产品（包括原、辅料及中间产品）贮存条件及具体的工艺要求，并应适宜于员工操作。如产品无特殊要求，通常温度控制在18～26 ℃，相对湿度控制在45%～65%。

5．洁净工作台　洁净工作台又称超净工作台，属于局部净化设备，是在特定的局部空间造成洁净空气环境的装置（用于药品微生物限度检查的工作台）。洁净工作台由静压箱体、初效过滤器、风机、高效过滤器和洁净操作台等组成，如图3-5所示。室内空气在风机的作用下，经初效过滤器后被吸入箱底下部，并由风机压至上部，经高效过滤器后的洁净空气，呈单向流（垂直层流）送至操作台。洁净度级别可达A级。

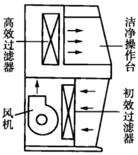


图3-5　洁净工作台

四、洁净室操作人员与物料的净化

（一）洁净室操作人员的净化

在药品生产的整个过程中，离不开人的操作活动。人体各部分所含细菌不但种类多，而且还有不少致病菌。但是人既不能灭菌、除菌，也不能消毒，以致成为污染无菌环境的主要威胁，因此，进入洁净区的人员必须经过一系列的净化程序才能进入无菌洁净室（区）。

1. 非无菌产品、可灭菌产品生产洁净室人员净化程序　如图 3－6 所示。

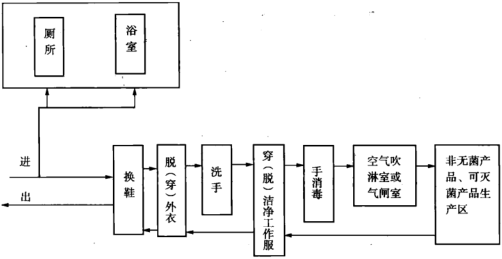


图 3－6　非无菌产品、可灭菌产品生产洁净室人员净化程序

2. 不可灭菌产品生产洁净室人员净化程序　如图 3－7 所示。

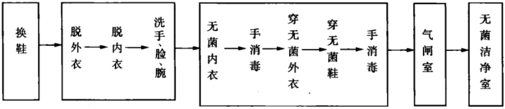


图 3－7　不可灭菌产品生产洁净室人员净化程序

知识链接：各洁净区对于工作服着装要求规定

D 级洁净区：应当将头发、胡须等相关部位遮盖。应当穿合适的工作服和鞋子或鞋套。应当采取适当措施，以避免带入洁净区外的污染物。

C 级洁净区：应当将头发、胡须等相关部位遮盖。应当戴口罩，应当穿手腕处可收紧的连体服或衣裤分开的工作服，并穿适当的鞋子或鞋套，工作服应当不脱落纤维和微粒。

A/B 洁净区：应当用头罩将所有头发以及胡须等相关部位全部遮盖，头罩应塞进衣领内。应当戴口罩以防散发飞沫，必要时戴防护目镜。应当戴经过灭菌且无颗粒物（如滑石粉）的橡胶或塑料手套，穿经过灭菌或消毒的脚套，裤腿应当塞进脚套内，袖口应该塞进手套内，工作服应当为灭菌的连体工作服，不脱落纤维和微粒，并能滞留身体散发的微粒。

个人外衣不得带入通向 B 级或 A 级洁净区的更衣室。每位员工每次进入 A/B 洁净区，应当更换无菌工作服，或每班至少更换一次，但应当用检测结果证明这种方法的可行性。操作期间应当经常消毒口罩和手套，并在必要时更换口罩和手套。洁净区

所用的工作服的清洗和处理方式，应当能保证其不携带入污染物，不会污染洁净区。应当按相关操作规程进行工作服的清洗、灭菌。洗衣间最好单独设置。

（二）洁净室物料的净化

对物料及设备进行净化是防止药品污染的又一项重要措施，进入洁净区的原辅材料、包装材料等必须有一定的物净程序，具体来说，工艺上的物料净化包括脱包、传递和传输。

1. 物料从一般区进入洁净区　非无菌药品生产用物料从一般区进入洁净区，必须经过物料净化系统（包括外包装清洁处理室和传递窗），即在外包装清洁处理室对其外包装进行净化处理后，经有出入门联锁的气闸室或传递窗（柜）进入洁净区，其净化程序为：物料→外包装清洁处理室→气闸室或传递窗（柜）→物料暂存室。

不可灭菌药品生产用物料从一般区进入B级洁净区，在外包装清洁处理室对其外包装进行处理、消毒后，经有出入门联锁的传递窗（柜）到缓冲室再次消毒外包装，然后进入备料室待用。其净化程序为：物料→外包装清洁、消毒处理室→传递窗（柜）→消毒、缓冲室→备料室。

2. 物料从洁净区到一般生产区　非无菌药品生产用物料从洁净区（C或D级）到一般生产区，必须通过出入门联锁的气闸室或传递窗（柜）传出去。

不可灭菌药品生产用物料从B级洁净区到一般生产区，必须经过缓冲室、传递窗（柜）传出去。其净化程序为：物料→缓冲室→气闸室或传递窗（柜）→备料室。

药品生产的物料净化系统宜采用带有联锁设施的气闸室或传递窗（柜）。若采用气闸室时，气闸室出入门要联锁，防止同时开启，气闸室不得作为人行通道。不同空气洁净度级别的洁净室（区）之间的人员及物料出入，应有防止交叉污染的措施。

任务三　中药制剂防腐与防虫

中药制剂由于原料质量、生产工艺、设备条件等原因，有时会出现成品霉变、染菌及虫蛀等情况，严重地影响了药剂的质量，往往造成大量制剂报废，甚至危害人体的健康，应该引起高度重视。除了在制剂生产条件和处方工艺设计等方面，采取积极有效的措施外，还应解决好防腐与防虫的问题。

一、中药固体制剂的防腐

中药固体制剂如丸剂、片剂、散剂等，多数是以中药原粉为原料制成。中药原药材及辅料、包装材料中含有大量微生物，未经特殊处理就制成一定制剂，在某些条件下，成品往往会出现细菌总数超限、霉变等情况，成为影响中药固体制剂质量的重要因素。

由于中药固体制剂生产过程的一些特殊性，要完全防止和避免微生物污染是比较困难的，但如果采取适当的预防措施，就能减少污染、阻止微生物生长和繁殖。

1. 原药材处理　药材采集后大都带有微生物，除及时应用新鲜药材外，要采用适当的方法进行干燥。干燥既能杀死大量的微生物，还会因药材中水分减少阻止它们的生长繁殖。药材保存过程中也应密切注意防潮、防霉，并经常进行熏蒸灭菌，以保证原药材的质

量。

有些中药固体制剂采用原药材直接打粉混合制备的传统工艺，为保证制剂的质量，防止微生物污染成品，对处方中所用的中药材除了用水冲洗干净以外，还应根据药材的性质进行必要的灭菌处理，才可投料应用。对于耐热或不含挥发性成分的中药材可用干热灭菌或湿热灭菌；对于不耐热或含挥发性成分的中药材可用乙醇喷洒灭菌、环氧乙烷气体灭菌或$^{60}Co-\gamma$射线辐射灭菌。也有研究表明，原药材的粉粒可采用微波灭菌或超高温瞬间灭菌。

2. 辅料处理　中药固体制剂中加入的各种辅料均有可能带入微生物，因此，对辅料要分别采取防菌灭菌处理。如蜜丸制备时，主要辅料蜂蜜带有一定数量的微生物，而且营养丰富适宜微生物生长繁殖，所以要先炼蜜。在炼制过程中，可杀死绝大部分微生物。炼蜜完成后，或趁热使用，或密闭保存，以防再次污染。制水丸用的润湿剂——水，因此也应注意使用新鲜冷开水或无菌的纯化水。

3. 包装材料处理　适合于中药固体制剂的包装材料很多。但包装材料从生产到使用过程很长，极易染菌，亦需要选择适当的方法灭菌，否则生产出的药品会因包装材料而染菌。此外，成品的包装质量也很重要，封口应当严密，达到防潮、防菌和防尘的要求。

4. 控制生产过程污染　制剂制备过程中所使用的设备、工具、容器均应采用适当的方法灭菌或消毒。

5. 注意环境卫生与个人卫生　制剂生产场地的环境及操作人员的个人卫生应按制药环境卫生的要求执行。

6. 建立必要的检验制度　为及时了解产品的污染程度及原因，应对原料、半成品、成品等各环节定期抽样进行微生物学检验，随时掌握产品的卫生质量，分析被污染的原因，并采取适当的措施以排除污染。

二、中药固体制剂的防虫

防虫主要是防止仓库害虫的危害，许多动植物药材和中药制剂，由于本身含有可供害虫生长繁殖所需的养分，加上自然界危害中药的害虫种类多、繁殖快、适应能力强、分布广，若加工不当，保管不善，中药及其制剂就很容易被害虫感染，这些感染的害虫，在适宜的条件下滋长繁殖造成虫害。

危害中药及其制剂的害虫常见的有米象、谷象、大谷盗、药谷盗及螨类等数十种。

（一）中药及其制剂被害虫感染的途径

（1）药材的采收、加工、运输、贮藏过程。

（2）制剂生产用的辅料、包装材料。

（3）制剂生产与加工过程。

（4）包装不严密与贮藏条件不佳。

（二）防虫措施

首先应当注意杜绝虫源，认真分析害虫感染的可能途径，有目的地采取相应措施，如对中药材、中药饮片、辅料及包装材料进行必要的灭虫处理，对贮藏各类物品的仓库进行科学管理，以防止害虫的感染及滋生繁殖。因此，贮存易生虫药材，首先要选择干燥通风的库房；其次要保持库内外清洁；此外，按照“先进先出”的原则，合理地安排易生虫的

药材出库。

1. 预防药材生虫的几种主要方法　①密封法：药材经严密封闭后，使其与外界的光线、有害气体以及害虫细菌等隔绝，少受或不受各种自然因素的影响，就可以保持其原有的品质，避免发生虫蛀、霉变等损失；②冷藏法：在一般库房内，如能经常保持温度在15 ℃以下，相对湿度不超过70%，药材即不易生虫；③对抗法：主要是利用同贮药材所散发出的特殊气味，使害虫不易生存，从而起到防止虫害作用。

2. 灭虫处理的方法　有物理防虫法和化学防虫法两类，可根据实际情况合理选用。

（1）制剂熏蒸法：这是利用化学药剂来杀害虫的一种方法。目前各地采用的主要有三氯硝基甲烷（氯化苦）和硫黄两种熏蒸剂。

（2）高温杀虫法：是利用各种热力使害虫死亡的一种治虫方法。主要有以下几种：①暴晒：适用于不变色不易融化和不易碎裂的药材；②烘烤：适用于体积较大，太阳热力不易晒透或泛油的一些药材；③热蒸：适用于已加工制熟以及蒸后不致走失气味和变色、不泛油的药材。

任务四　灭菌与无菌操作技术

一、灭菌与无菌操作技术概述

（一）常用术语

1. 无菌　系指物品中不含任何活的微生物。

2. 灭菌法　系指用适当的物理或化学手段将物品中活的微生物杀灭或除去，从而使物品残存活微生物的概率下降至预期的无菌保证水平的方法。

3. 消毒　系指用物理或化学等方法杀灭物体上或介质中的病原性微生物。

4. 防腐　系指用物理或化学等方法抑制微生物的生长、繁殖，亦称抑菌。

（二）灭菌参数

1. D 值　系指在一定温度下，杀灭90%微生物所需的灭菌时间。

2. Z 值　系指灭菌时间减少到原来的1/10所需升高的温度。如 $Z=10$ ℃，意思是灭菌时间减少到原来灭菌时间的10%，而具有相同的灭菌效果，需要升高的灭菌温度为10 ℃。

3. F 值　为在一系列温度 t 下给定 Z 值所产生的灭菌效力与在参比温度 t_0 下给定 Z 值所产生的灭菌效力相同时，t_0 温度下所相当的灭菌时间，以分钟为单位。目前仅限于干热灭菌的验证。

4. F_0 值　为一定灭菌温度（t），Z 为10 ℃所产生的灭菌效果与121 ℃，Z 值为10 ℃所产生的灭菌效力相同时所相当的时间，又称为标准灭菌时间。F_0 值目前仅限于热压灭菌的验证。

为了保证 F_0 值的灭菌效果，应注意以下两个问题：①若 N_0 越大，即被灭菌物中微生物数量越多，则灭菌时间越长，故尽可能减少各工序中微生物对药品的污染，分装好的药品应尽快灭菌，使初始微生物数在最低水平。②应适当考虑增强安全因素，一般增加

50%。如规定 F_0 为 8 min，则实际操作应控制 F_0 为 12 min 最佳。

（三）灭菌工艺验证

无菌物品是指不含任何活的微生物的物品，但对于灭菌物品来说，绝对无菌是无法保证的。因此在实际生产过程中，灭菌是指物品中污染的微生物残存概率下降到一定水平，以无菌保证水平表示，最终灭菌的产品微生物存活概率不得高于 10^{-6}。灭菌产品达到的无菌保证水平可通过验证确定。

灭菌产品的无菌保证不能依赖于最终产品的无菌检验，而取决于生产过程中采用合格的灭菌工艺、严格的 GMP 和良好的无菌保证体系。灭菌工艺的确定应综合考虑被灭菌物品的性质、灭菌方法的有效性和经济性、灭菌后物品的完整性等因素。

1. 灭菌工艺验证的内容　灭菌工艺经验证后，方可交付正式生产使用。灭菌工艺验证的内容包括以下几方面：

（1）撰写验证方案及制定评估标准。

（2）确认灭菌设备技术资料齐全、安装正确，并能处于正常运行（安装确认）。

（3）确认关键控制设备和仪表能在规定的参数范围内正常运行（运行确认）。

（4）采用被灭菌物品或模拟物品进行重复试验，确认灭菌效果符合规定（性能确认）。

（5）汇总并完善各种文件和记录，撰写验证报告。

日常生产中，应对灭菌程序的运行情况进行监控，确认关键参数（如温度、压力、时间、湿度、灭菌气体浓度及吸收的辐射剂量等）均在验证确认的范围内。灭菌程序应定期进行再验证。当灭菌设备或程序发生变更（包括灭菌物品装载方式和数量的改变）时，应进行再验证。

2. 灭菌工艺验证的微生物指示剂　用于灭菌工艺验证的微生物应不易被采用的灭菌方法所除去或破坏。一般湿热灭菌、干热灭菌、环氧乙烷和辐射灭菌选用革兰阳性菌作为微生物指示剂，过滤除菌选用革兰阴性小棒状杆菌作为微生物指示剂。

（四）灭菌与无菌技术分类

中药制剂生产中灭菌与无菌技术可分为三大类：物理灭菌技术、化学灭菌技术和无菌操作技术。

二、物理灭菌技术

物理灭菌技术系指采用加热、射线照射和过滤方法，杀灭或除去微生物的技术，该技术包括干热灭菌技术、湿热灭菌技术、射线灭菌技术和过滤除菌技术。主要是利用蛋白质与核酸具有遇热、射线不稳定的特性，而达到杀灭菌的目的。

（一）干热灭菌技术

干热灭菌技术是指将物品置于干热灭菌柜或隧道灭菌器等设备中，利用干热空气达到杀灭微生物或消除热原物质的技术，适用于耐高温但不宜用湿热灭菌技术灭菌的物品灭菌，如玻璃器具、金属制容器、纤维制品、固体试药、液状石蜡等均可采用本法灭菌。干热灭菌技术包括火焰灭菌技术和干热空气灭菌技术。

1. 火焰灭菌技术　指直接在火焰中灼烧灭菌的技术。灭菌迅速、可靠、简便，适用于耐火焰材质的物品，如金属、玻璃及瓷器等用具的灭菌，不适用于药品的灭菌。

2. 干热空气灭菌技术　指在高温干热空气中灭菌的技术。由于干热空气穿透力弱，

且不均匀，空气比热容值小，因此干热空气灭菌的温度不易均匀，灭菌温度较高，灭菌时间较长。

《中国药典》（2010 年版）规定干热灭菌条件为：160～170 ℃，2 h 以上；170～180 ℃，1 h 以上或 250 ℃，45 min 以上，也可采用其他温度和时间参数。该法适用于耐高温的玻璃制品、金属制品以及不允许湿气穿透的油脂类（如液状石蜡、脂肪油等）和耐高温的粉末化学药品等。注射用无菌粉末的无菌瓶的灭菌常采用干热灭菌法。不适于橡胶、塑料及大部分药品。

干热灭菌常用的设备按加热方式可分为以辐射为主的热辐射式干热灭菌机和以对流加热为主的热层流加热式干热灭菌机，也可按使用方式把干热灭菌设备划分为连续式和间歇式干热灭菌设备。通常从干热灭菌的工艺考虑，典型的干热灭菌设备均由预热、灭菌、冷却等工艺过程组成。

（二）湿热灭菌技术

湿热灭菌技术系指将物品置于灭菌柜内利用高压饱和蒸汽、过热水喷淋等手段使微生物菌体中的蛋白质、核酸发生变性而杀灭微生物的技术。

该技术灭菌能力强，为热力灭菌中最有效、应用最广泛的灭菌技术。其特点是蒸汽比热容值大，穿透力强，容易使蛋白质变性或凝固；在相同温度条件下，湿热灭菌的效果要比干热灭菌的效果好，操作简便、易于控制。但对湿热敏感的药物不宜选用此技术灭菌。湿热灭菌技术包括热压灭菌技术、流通蒸汽灭菌技术、煮沸灭菌技术、低温间歇灭菌技术。

1. 热压灭菌技术　系指用高压的饱和水蒸气加热杀灭微生物的技术。其特点是具有很强的灭菌效果，灭菌可靠，能杀灭所有细菌繁殖体和芽孢，是在制剂生产中应用最广泛的一种灭菌技术。

热压灭菌条件一般为 115 ℃（67 kPa），30 min；121 ℃（97 kPa），20 min；126 ℃（139 kPa），15 min。热压灭菌的压力越大，灭菌所需的时间越短。适合于耐高压蒸汽的药物制剂、玻璃容器、金属容器、瓷器、橡胶塞、膜过滤器等灭菌。

热压灭菌技术所用的设备较多，其结构基本相似。凡热压灭菌器均应密闭耐压，有排气口、安全阀、压力表和温度计等部件。

药品生产常用的热压灭菌设备有灭菌锅、热压灭菌柜、快冷式灭菌器、脉动真空灭菌器、水浴式输液灭菌器和回转水浴式灭菌柜。其中卧式热压灭菌柜是一种常用的大型灭菌设备，其基本结构如图 3－8 所示。

卧式热压灭菌柜的操作方法：在使用前将柜内用刷子洗净。先开夹套中蒸汽加热约 10 min，夹套压力上升至所需压力时，将待灭菌的物品排列于格车架上，推入柜室，关闭柜门，并将门闸旋紧。待夹套加热完成后，将加热蒸汽通入柜内，当温度上升至规定温度（如 115.5 ℃）时，将此时刻定为灭菌开始时间，柜内压力表应固定在规定压力（如表压 70 kPa 左右）。在灭菌时间到达后，先将蒸汽关闭，排气，当蒸汽压力降至“0”时，柜门即可开启，待冷却后将灭菌物品取出。

为保证灭菌效果，灭菌过程中应注意：①必须使用饱和蒸汽。②必须将灭菌器内的冷空气排尽；若灭菌器内有冷空气存在，则压力表上的压力是蒸汽与空气的总压，并非纯蒸汽压，温度达不到规定值。实验证明，加热蒸汽中含有 1% 的空气时，传热系数降低

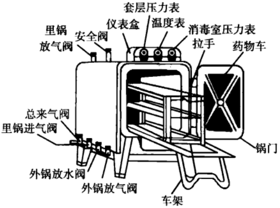


图 3－8 卧式热压灭菌柜

60%，因此，在灭菌柜上，往往附有真空装置，以便在通入蒸汽前将柜内空气尽可能抽尽。③灭菌时间必须是全部药液温度真正达到所要求的温度时算起；一般温度计指示的温度是灭菌器内的温度，而不是被灭菌物品的温度。因此在灭菌时需要有一定的预热时间。④灭菌完毕后停止加热，必须使压力逐渐降到"0"，才能放出锅内蒸汽，使锅内压力和大气压相等后，稍稍打开灭菌柜，等 10～15 min 后再全部打开，以免柜内外压力差和温度差太大，造成被灭菌物冲出或玻璃瓶炸裂而使操作人员受到伤害等。

在实际生产中，为了验证热压灭菌柜的性能，检查灭菌柜内各部位的温度、蒸汽的热穿透力，常使用化学药品指示剂、生物指示剂和自动记录热电偶验证灭菌效果。

2. 流通蒸汽灭菌技术　指在常压下使用 100 ℃流通蒸汽加热杀灭微生物的技术，通常灭菌时间为 30～60 min。目前药厂生产的注射剂，特别是 1～2 mL 注射剂及不耐热的产品，基本上都采用此种技术灭菌。本法不能保证杀灭所有的芽孢，系非可靠的灭菌法，因此在制备过程中要尽可能避免微生物的污染。

3. 煮沸灭菌技术　指把待灭菌物品放入沸水中加热灭菌的技术。通常煮沸 30～60 min。本法灭菌效果差，常用于注射器、注射针等器皿的消毒。必要时加入适当的抑菌剂，如甲酚、氯甲酚、苯酚、三氯叔丁醇等，可杀死芽孢。

4. 低温间歇灭菌技术　指将待灭菌的物品，用 60～80 ℃水加热 1 h，将其中的细胞繁殖体杀死，然后在室温或 37 ℃条件下培养 24 h，使其中的芽孢发育成为繁殖体，再次加热灭菌、放置，如此反复进行 3 次以上，直至杀死全部芽孢为止。本法适用于不耐高温、热敏感物料和制剂的灭菌。该法的缺点是费时，工效低，且杀灭芽孢的效果往往不理想。应用本法灭菌的制剂，除本身具有一定的抑菌能力外，还须添加适量的抑菌剂，以保证灭菌效果。

影响湿热灭菌的因素包括：①微生物的种类与数量：细菌不同种类或同一微生物不同发育阶段对热的抵抗力有所不同；繁殖期的微生物比衰老期的微生物对热的抵抗力小得多，芽孢对热的抵抗力最大。细菌的数量越少，灭菌时间越短。②蒸汽的性质：饱和蒸汽热含量较高，穿透力强，灭菌效力高；湿饱和蒸汽带有水分，热含量较低，穿透力差，灭

菌效力较低；过热蒸汽温度高于饱和蒸汽，但穿透力差，灭菌效力不及饱和蒸汽。③药物性质与灭菌时间：一般而言，灭菌温度越高，灭菌时间越长，药品被破坏的可能性越大，因此必须要考虑药物的稳定性，在达到有效灭菌的前提下，尽可能降低灭菌温度和缩短灭菌时间。④介质的性质：制剂中含有糖、蛋白质等营养物质，可对微生物有一定的保护作用，能增强细菌的抗热性。被灭菌物品溶液的 pH 值不同，微生物的耐热性也不同，一般中性溶液中微生物耐热性最强，碱性次之，酸性不利于微生物的生长发育。

（三）射线灭菌技术

射线灭菌技术系指采用辐射、微波和紫外线杀灭微生物的技术。

1. 辐射灭菌技术　本法系指将物品置于适宜的放射源辐射的γ射线中或适宜的电子加速器发生的电子束中进行电离辐射而达到杀灭微生物的技术。最常用的为^{60}Co的γ射线辐射灭菌，适合于医疗器械、容器、生产辅助用品、不受辐射破坏的原料药及成品等物质的灭菌。其特点是：不升高灭菌产品的温度，穿透性强，灭菌效率高；但设备费用高，对操作人员存在潜在的危害性，对某些药物（特别是溶液型制剂）可能使药效降低或产生毒性物质和发热物质。该法《中国药典》已收载，常用的辐射灭菌吸收剂量为 25 kGy（千戈瑞）。

2. 微波灭菌技术　系指采用微波（频率在 300～300 000 MHz）照射产生的热能杀灭微生物和芽孢的技术。该方法适用于对热压不稳定的药物制剂，特别适用于水性注射剂的灭菌。其特点是微波能穿透到介质和物料的深部，可使介质和物料表里一致地加热，且具有低温、常压、快速、高效、不污染环境、操作简单、易维护、产品保质期长等优点。

3. 紫外线灭菌技术　系指用紫外线（能量）照射杀灭微生物和芽孢的技术。一般用于灭菌的紫外线波长是 200～300 nm，灭菌力最强的波长是 254 nm。其灭菌原理是紫外线能使细菌核酸蛋白变性，且照射产生微量臭氧从而达到共同杀菌作用。

由于紫外线以直线传播，可被不同的表面反射或吸收，穿透力微弱，适用于被照射物表面灭菌、无菌室的空气及纯净水的灭菌。不适合药液灭菌及固体物料深部灭菌。普通玻璃可吸收紫外线，因此装于容器中的药物不能用紫外线灭菌，如中药安瓿。紫外线对人体有害，照射过久易发生结膜炎、红斑及皮肤灼烧等伤害，故一般在操作前开启紫外灯 1～2 h，操作时关闭。若必须在操作过程中照射，应对操作者的皮肤和眼睛采用适当的防护。必须保持紫外灯管清洁，使用时注意空气的湿度和温度，一般以空气相对湿度 45%～60%、温度 10～55 ℃为宜。

（四）过滤除菌技术

过滤除菌技术系指利用细菌不能通过致密具孔滤材的原理以除去气体或液体中活的或死的微生物的技术，是一种机械除菌的技术。此法适用于对热不稳定的药物溶液、气体、水或原料的除菌。除菌用过滤器应有较高的过滤效率，能有效地除尽物料中的微生物，滤材与滤液中的成分不发生相互交换，滤器易清洗，操作方便等。配合无菌操作技术进行，成品应作无菌检查，以保证除菌质量。

以过筛作用过滤的滤器，滤器孔径必须小于芽孢体积，一般选用孔径 0.2～0.22 μm 微孔薄膜滤器除菌；另外，靠孔径截留或静电作用过滤的滤器，应选用孔径 2 μm 以下的 G_6 号垂熔玻璃漏斗进行除菌过滤。

除菌过滤的流程采用两级初滤和两级精滤组成。第一级初滤主要滤除药液中的大部分

颗粒状杂质；第二级初滤起保护精滤的作用。采用两级精滤确保药液除菌符合要求。此工艺流程的特点是：①不需要加热，可避免因过热而使药液成分降解；②过滤不仅除去药液中的微生物，而且除去微生物的尸体，减少热原，药液澄明度也好。

三、化学灭菌技术

化学灭菌技术是指用化学药品直接作用于微生物而将其杀死的技术。用于杀灭微生物的化学药品称为杀菌剂，杀菌剂仅对微生物繁殖体有效，不能杀灭芽孢。化学杀菌剂的杀灭效果主要取决于微生物的种类和数量、物体表面光洁度、多孔性以及杀菌剂的性质。化学灭菌的目的在于减少微生物的数目，以控制一定的无菌状态。

（一）气体灭菌技术

气体灭菌技术是指用化学药品形成的气体或蒸气进行熏蒸而杀灭微生物的技术。该法特别适用于环境消毒以及不耐热的医用器具、设备和设施等的消毒，亦用于一些不能用加热和过滤除菌的固体制剂，如注射用无菌粉末，同时应注意杀菌剂的残留和与药物可能发生的相互作用。

1. 环氧乙烷灭菌技术　制药工业用于灭菌的气体多用环氧乙烷。环氧乙烷的杀菌力强，作用迅速，既可杀灭微生物的繁殖体，又对细菌芽孢、病毒也较敏感。环氧乙烷具有可燃性，与空气混合，空气含量达 3.0%（*V/V*）即可爆炸，因此，应用时需用 90%的二氧化碳或 88%氟利昂稀释成浓度为 10%或 12%的混合气体。本品对人的皮肤、眼黏膜有损害，吸入后可产生水疱或结膜炎，应用时应注意防护。

环氧乙烷的灭菌条件：850～900 mg/L 时，在 45 ℃维持 3 h；浓度为 450 mg/L 时，45℃维持 5 h。相对湿度以 40%～60%、温度以 22～55 ℃为宜。

本法适用于对热敏感的固体药物、塑料容器、塑料包装的药物、橡胶制品、衣着、敷料及器械等灭菌。环氧乙烷灭菌的缺点是时间长，费用较贵。

2. 甲醛蒸气熏蒸灭菌技术　甲醛是杀菌力很强的广谱杀菌剂。应用甲醛溶液加热熏蒸灭菌时，一般采用气体发生装置，如图 3－9 所示。

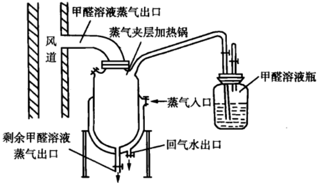


图 3－9　甲醛溶液气体发生装置

甲醛蒸气熏蒸灭菌方法：采用气体发生装置，加热液态甲醛气化成蒸气，经蒸气出口送入总进风道，由鼓风机吹入无菌室，连续 3 h 后关闭鼓风机，密闭熏蒸 12～24 h，湿度

应保持在60%以上，室温应保持在25 ℃以上，以免低温导致甲醛蒸气聚合附于冷表面从而降低空气中甲醛浓度影响灭菌效果。密熏完毕后，将25%氨水加热（8～10 mL/m^3）从总风道送入无菌室约15 min，以吸收甲醛蒸气，开启总出风口排风，并通入经处理过的无菌空气排除。甲醛对黏膜有刺激性，应用时必须注意。

3. 其他蒸气熏蒸灭菌技术　加热熏蒸法还可用丙二醇、乳酸、三甘醇、过氧醋酸、β-丙内酯等，常用于室内空气灭菌。

知识链接：可控自动喷洒灭菌装置

我国药厂传统无菌室空气灭菌是采用甲醛熏蒸法，国外因认为甲醛对人体有一定的危害，现普遍采用戊二醛喷洒。其方法是将戊二醛放在带有时间控制的自动喷雾器中，在下班后或周末，无菌室无人时自动喷洒，其喷洒量可以调节，时间可以设定，在喷洒期间空调系统停止工作。

（二）物体表面灭菌技术

物体表面灭菌技术是指采用液体杀菌剂喷雾、涂抹或浸泡进行灭菌的技术。常用的有0.1%～0.2%苯扎溴铵溶液，2%～5%的酚或煤酚皂溶液，75%乙醇等。该法常应用于其他灭菌法的辅助措施，即皮肤、环境、无菌设备和其他器具的消毒等。

四、无菌操作技术

无菌操作技术是指在药品生产的全过程中采用净化和控制，在无菌条件下，尽量使产品避免被微生物污染的一种操作技术。

对于某些不能使用加热灭菌或其他灭菌方法灭菌的无菌制剂的制备，均需采用无菌操作制备，它不仅适用于注射剂的制备，同样适用于眼用制剂、海绵剂、外用制剂等。无菌操作中所用的一切用具、物料及环境等，均须事先灭菌处理。操作须在无菌柜、无菌操作室或净化工作台中进行。

（一）无菌操作室的灭菌

无菌室的灭菌多采用灭菌和除菌相结合的方式实施。对于流动空气采用过滤介质除菌法；对于静止环境的空气采用灭菌的方法。

无菌操作室的空气灭菌可采用甲醛、丙二醇、三甘醇或过氧醋酸熏蒸灭菌技术以及紫外线空气灭菌技术等。

无菌操作室除用上述方法定期进行空气灭菌外，还要对室内的空间、用具、地面、墙壁等用0.2%苯扎溴铵溶液、3%酚溶液、2%甲酚皂溶液或75%乙醇喷洒或擦拭。其他用品应尽量用热压灭菌或干热灭菌技术灭菌。每天工作前开启紫外线灯1 h，中午休息也要开0.5～1 h，以保证操作环境的无菌状态。若必须在操作过程中开启，应注意对操作人员进行保护。为了及时发现无菌操作室是否有菌要定期进行菌落试验。

（二）无菌操作

操作人员进入无菌操作室应严格遵守无菌操作的工作规程，按规定洗手消毒后换上无菌工作衣，戴上无菌工作帽、口罩和穿上无菌工作鞋。头发不得外露并尽可能减少皮肤的外露，不得裸手操作，以免造成污染。

（三）无菌检查

无菌检查系用于检查《中国药典》要求无菌的药品、原料、辅料及其他品种是否无菌的一种操作。无菌检查应在环境洁净度B级背景下的局部A级的单向流空气区域内或隔离系统中进行，其全过程必须严格遵守无菌操作，防止微生物污染。《中国药典》（2010年版）规定的无菌检查法有"直接接种法"和"薄膜过滤法"。薄膜过滤法的优点是，可过滤较大量的样品及抑菌物质，过滤后的薄膜上细菌数量较集中，既能直接接种于培养基管中，又可直接用显微镜观察。此法灵敏度高，不易产生假阴性结果，操作也比较简单。

知识拓展：灭菌方法与条件的重要性

灭菌是关乎药品质量、保证安全用药的重要工艺之一。灭菌方法不可靠，灭菌条件不合格都可能导致严重的安全事故。例如，震惊全国的"欣弗"事件，某药厂生产的克林霉素磷酸酯葡萄糖注射液，在患者输注过程中引发肾区疼痛、腹泻、呕吐、过敏性休克、肝功能损害等严重的输液反应，甚至造成患者死亡。经过药监部门的多日调查，该公司生产的克林霉素磷酸酯葡萄糖注射液未按批准的工艺参数灭菌，降低灭菌温度，缩短灭菌时间，增加灭菌柜装载量，影响了灭菌效果。经中国药品生物制品检定所对相关样品进行检验，结果表明，无菌检查和热原检查均不符合规定。由此可见，药品生产中灭菌方法的选择、灭菌温度和灭菌时间等，对药品的疗效和安全均可造成非常重要的影响。

思考题

1. 中药制剂可被微生物污染的途径及预防的措施有哪些？
2. 列表写出药剂卫生的基本要求。
3. 常用的灭菌技术有哪些？各适用于哪些情况？
4. 影响湿热灭菌的因素有哪些？
5. 我国GMP中药品生产环境洁净度级别等级是如何划分的？

（魏晓春　张　媛）

项目四　热原概述及制药用水制备技术

教学目标

1. 能力目标：

熟练掌握纯化水和注射用水的制备方法，会检查纯化水及注射用水的质量。

2. 知识目标：

能掌握制药用水的类型及适用范围，蒸馏法制备注射用水技术；熟悉热原的性质、污染途径、去除方法及检查方法；了解制药用水各种生产方法的原理，制药用水的贮存和灭菌方法。

任务一　基础知识

水是药物制剂制备过程中用量最大、使用最广泛的原料之一。制药用水是指在制剂生产、使用过程中，用做原料药的净制、提取或配制及作为使用时的溶剂、稀释剂及制药器具的洗涤、清洁用水。《中国药典》（2010 年版）规定的制药用水包括饮用水、纯化水、注射用水和灭菌注射用水。一般应根据各生产工序或使用目的与要求选用适宜的制药用水，天然水不得直接用做制药用水。

一、制药用水的分类

（一）饮用水

饮用水指符合饮用标准的水，为天然水经净化处理所得。新修订的《生活饮用水卫生标准》（GB 5749—2006）已由国家标准委和卫生部联合发布，于 2007 年实施。饮用水可作为制备纯化水的水源、非无菌制剂内包装的初洗、设备容器的初洗、药材净制时的漂洗、无需化学纯化原料药合成工序用水。除另有规定外，也可作为药材的提取溶剂。但灭菌制剂在药材提取时不得使用饮用水作为提取溶剂。《中国药典》规定饮用水不得用于制剂生产。

（二）纯化水

纯化水指原水经蒸馏法、离子交换法、反渗透法或其他适宜的方法精制而得的供药用的水。纯化水中不得含有任何附加剂。纯化水可作为非无菌药品的配制溶剂或试验用水；中药注射剂、滴眼剂等灭菌制剂所用饮片的提取溶剂；非无菌药品直接接触药品设备、器

具和包装材料最后一次清洗用水；注射剂、无菌药品包装材料的初洗；非无菌原料的精制；制备注射用水（纯蒸汽）的水源。但纯化水不得用于注射剂等无菌制剂的配制与稀释。纯化水用做溶剂、稀释剂或精洗用水时，一般临用前制备，纯化水的贮存不宜超过24 h。

（三）注射用水

注射用水指纯化水经蒸馏所得的水，应符合细菌内毒素检查要求。注射用水可作为配制注射剂和滴眼剂等无菌制剂的溶剂或稀释剂；静脉用乳状液型注射剂的水相；无菌制剂/原料直接接触药品的包装材料最后一次的精洗用水；无菌原料药的精制用水；湿热灭菌的清洁蒸汽；灭菌注射用水的水源。注射用水的贮存周期不宜超过 12 h。

（四）灭菌注射用水

灭菌注射用水指按照注射剂生产工艺制备，经灭菌所得的制药用水。灭菌注射用水主要用做注射用无菌粉末的溶剂或注射用浓溶液的稀释剂。其质量应符合《中国药典》（2010 年版）灭菌注射用水项下的规定。

二、制药用水的质量要求

制药用水的种类不同，其用途及质量要求不同，见表 4－1。

表 4－1 制药用水的用途及质量要求

类别	用途	质量要求
饮用水	1. 制备纯化水的原料用水 2. 非无菌制剂的设备、器具和包装材料的粗洗 3. 中药材、中药饮片清洗、浸润和提取	应符合《生活饮用水标准》（GB 5749—2006）
纯化水	1. 制备注射用水的原料用水 2. 非无菌药品的配料、洗瓶 3. 非无菌原料药的精制 4. 注射剂等无菌制剂容器的粗洗	应符合《中国药典》（2010 年版）标准
注射用水	1. 注射剂等无菌制剂的配料 2. 注射剂等无菌制剂的精洗 3. 无菌原料药精制、直接接触无菌原料药包装材料的最后洗涤	应符合《中国药典》（2010 年版）标准
灭菌注射用水	1. 注射用灭菌粉末的溶剂 2. 注射用浓溶液的稀释剂	应符合《中国药典》（2010 年版）标准

任务二　热原概述

一、热原的含义与组成

热原是微生物的代谢产物，是一种能引起恒温动物体温异常升高的致热物质。热原是一种内毒素，是由磷脂、脂多糖和蛋白质所组成的复合物，其中脂多糖是内毒素的主要成分，有较强致热活性，存在于细菌的细胞膜和固体膜之间。多数细菌都能产生热原，致热能力最强的是革兰阴性杆菌所产生的热原。热原的相对分子质量一般为 10^6 左右。

知识链接：热原反应

含有热原的注射剂注入人体后，一般大约 30 min 就能使人体出现发冷、寒战、体温升高、恶心呕吐等不良反应，严重者出现昏迷、虚脱，体温可升高至 40 ℃以上，甚至有生命危险，临床上称为“热原反应”。所以，对于注射剂中热原的防范尤为重要。

二、热原的性质

热原除具有致热性以外，还具有以下性质：

1. 水溶性　在热原的分子结构中，磷脂部分连接有多糖，所以热原能溶于水，其浓缩的水溶液往往带有乳光。

2. 不挥发性　热原本身不挥发，但在蒸馏法制备注射用水时，热原可溶于水蒸气产生的水滴中，从而带入蒸馏水内，因此在蒸馏水器的蒸发室上部设有隔沫装置，用以分离蒸汽和雾滴。

3. 耐热性　一般情况下，热原在 60 ℃加热 1 h 不受影响，100 ℃加热也不发生热解；但在 250 ℃加热 30～45 min；200 ℃加热 60 min 或 180 ℃、加热 3～4 h 可使热原彻底破坏。

4. 可滤过性　热原体积小，在 1～5 nm 之间，一般滤器无法过滤除去热原。可使用活性炭吸附热原，石棉板、纸浆等滤材对热原也有一定的吸附作用。

5. 带电性　热原分子上含有磷酸根与羧酸根，并且在水溶液中可因吸附作用而带有电荷，所以可被某些离子交换树脂所吸附。

6. 其他　热原能被强酸、强碱和强氧化剂破坏，超声波及某些表面活性剂也能使之失活。

三、热原的污染途径

1. 溶剂　溶剂是污染热原的主要途径，特别是注射用水制备时，蒸馏水器结构不合理或操作不当，就会使注射用水中带有热原。又比如注射用水如果贮存时间较长或存放容器不洁净，也有可能由于微生物污染而产生热原。

2. 原辅料　原辅料因贮存时间过长或包装不严，容易被微生物污染，导致热原产生；用生物方法制备的药品（如右旋糖酐、水解蛋白以及中药提取物等），由于原料中的致热

物质未除尽，也会引起发热反应，制备时应加以注意。

3. 容器及设备　在注射剂的配液过程中，药液与容器、用具、管道直接接触，如果未按规定进行清洗和灭菌，都会导致热原产生。因此对容器、用具、管道等要严格按照GMP操作规程进行清洗和灭菌处理，符合规定后才能使用。

4. 制备过程和生产环境　在药物制剂配制过程中，由于生产环境未达到规定要求，或操作人员未按GMP操作规程进行配制，以及生产周期长、灭菌不及时或不彻底，都会导致微生物污染，从而产生热原。所以需要采用严格的净化程序，来减少污染机会，如使用空气净化、环境净化、人员净化、物料净化等方法，并应尽可能缩短生产周期。

5. 使用过程　有时注射剂本身不含热原，但在使用注射剂的过程中，由于输液器、配药器具的污染或输液环境不洁净等原因，也会引起热原反应，亦应引起重视。

四、热原的除去方法

（一）容器和用具除去热原的方法

1. 高温法　对于能经受高温加热处理的物品，如针头、安瓿或玻璃器皿等，在洗净后，于180 ℃加热2 h以上或250 ℃加热30 min以上，可以破坏热原。

2. 酸碱法　由于热原能被强酸、强碱和强氧化剂破坏，所以对于耐酸碱的玻璃容器、瓷器或其他用具，可用重铬酸钾硫酸清洗液、硝酸硫酸洗液或稀氢氧化钠溶液处理。

（二）溶液或溶剂中热原的除去方法

1. 吸附法　可利用针剂用活性炭吸附注射液中的热原，用量为0.05%～0.5%（*W*/*V*）。活性炭除了可吸附热原外，还有脱色、助滤、除臭等作用，但应注意活性炭也会吸附溶液中的某些药物成分，如生物碱、黄酮等。

2. 离子交换法　热原分子上往往带有电荷，可以被离子交换树脂吸附，因而可以采用离子交换法除去溶剂中的热原。

3. 凝胶过滤法　也称分子筛过滤法，本法是利用凝胶作为滤过介质，使溶液通过凝胶柱，热原等相对分子质量小的成分渗入到凝胶颗粒内部而被阻滞，相对分子质量大的成分则沿凝胶颗粒间隙随溶剂流出。如用二乙氨基乙基葡聚糖凝胶制备无热原纯化水。

4. 反渗透法　可利用反渗透装置，应用三醋酸纤维膜除去热原。

5. 超滤法　是利用高分子薄膜的选择性与渗透性，依靠一定的压力和流速，达到除去热原的目的。一般超滤膜孔径为3～15 nm。

6. 其他方法　采用两次以上湿热灭菌，适当提高灭菌温度或延长灭菌时间，也可除去热原，此外，微波也能破坏热原。

五、热原的检查方法

（一）家兔致热实验法

家兔致热实验法是指将一定剂量的供试品，静脉注入家兔体内，在规定时间内观察家兔体温升高的情况，以判定供试品中所含热原的限度是否符合规定。目前各国药典以家兔致热实验法作为法定检查方法。

为避免其他因素的影响或干扰，保证实验结果的准确性，热原试验用注射器、针头及一切与供试品溶液接触的耐热器皿，应置烘箱中在180 ℃条件下加热2 h或250 ℃加热30

min，不耐热器具可用其他适宜的方法预先除去热原；供试验用家兔也应按药典要求进行认真挑选，以免影响试验结果。国内生产的 ZRY—1 型智能热原仪已用于选兔和热原检查。

（二）细菌内毒素检查法

细菌内毒素检查法系利用鲎试剂来检查或量化由革兰阴性菌产生的细菌内毒素，以判断供试品中细菌内毒素的限量是否符合规定的一种方法。鲎试验法特别适用于某些不能用家兔进行热原检测的品种，如放射性制剂、肿瘤抑制剂等。

鲎试验法反应灵敏，操作简单，结果迅速可靠，试验费用也少，适用于生产过程中的热原控制，但易出现“假阳性”，故可将家兔致热实验法和鲎试验法两种方法合并使用。

知识链接：鲎及鲎试剂

鲎的长相既像虾又像蟹，人称之为“马蹄蟹”，是一类与三叶虫一样古老的动物。鲎的血液中含有铜离子，它的血液是蓝色的。这种蓝色血液的提取物——“鲎试剂”，可以准确、快速地检测人体内部组织是否因细菌感染而致病；在制药和食品工业中，可用它对毒素污染进行监测。

鲎试剂是由海洋生物鲎的血液变形细胞溶解物制成的无菌冷冻干燥品，含有能被微量细菌内毒素和真菌葡聚糖激活的凝固酶原、凝固蛋白原，能够准确、快速地定性或定量检测样品中是否含有细菌内毒素和（1，3）$-\beta-$葡聚糖。鲎试剂目前广泛用于制药、临床以及科研等领域，用于细菌内毒素和真菌葡聚糖检测。目前使用的鲎试剂分为美洲鲎试剂和东方鲎试剂两大类。

任务三　制药用水制备技术

一、水净化技术简介

水净化技术，是以原水为原料，通过逐级提高水质来实现。药物制剂生产所用的原水多为城市自来水管网提供的饮用水。原水经过沉淀、吸附、粗滤、精滤等预处理，制备成符合国家标准的制药用水。GMP 要求定期检测原水水质，不应因水质波动影响药品质量。

制备合格的制药用水，需要通过一定的工艺过程除去水中杂质，从而得到净化后的水。制药用水处理的各类杂质包括以下几类：

1. 电解质　是指在水中以离子状态存在的物质，包括可溶性的有机物、无机物及带电的胶体离子等。电解质具有导电性，可以通过测量水的电阻率来反映电解质类杂质在水中的相对含量。

2. 有机物　主要指天然或人工合成的有机物质，如有机酸、有机金属化合物等，常以阴性或中性状态存在。一般用总有机碳测定仪或化学耗氧量分析此类物质在水中的含量。

3. 颗粒物质　水中的颗粒物质一般指泥沙、尘埃、有机物、微生物及胶化微粒等，可以使用颗粒计数器来测定此类物质在水中的含量。

4. 微生物　其中包括细菌、浮游生物、藻类和线虫等，可用培养法或薄膜过滤法测

定含量。

5. 溶解气体　包括 N_2、O_2、Cl_2、H_2S、CO、CO_2、CH_4 等，可用气相色谱、液相色谱和化学法测定含量。

二、纯化水的制备

纯化水的制备过程是以原水作为原料，经逐级提纯，使之符合生产要求的过程。纯化水的制备可采用电渗析法、反渗透法、离子交换法、超滤法等，可将上述几种技术综合应用，如离子交换法与电渗析法或反渗透法结合应用，制得的纯化水具有质量好、效率高等优点，被广泛使用。

（一）电渗析法

电渗析法是一种制备初级纯水的技术。电渗析法的原理是在外加电场的作用下，使原水中含有的离子发生定向迁移，选择性地透过阴、阳离子交换膜，使原水得到净化。电渗析原理如图 4－1 所示。

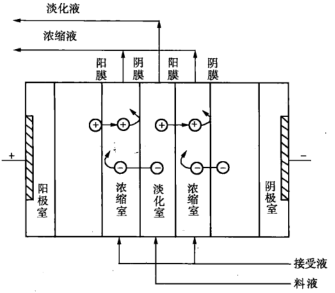


图 4－1　电渗析原理

当电极接通电源后，原水中的离子在外加电场作用下发生迁移，阳离子膜允许阳离子通过，而排斥阴离子，使阳离子通过阳离子膜向负极运动，而阴离子被截留；阴离子膜则只允许阴离子通过，排斥阳离子，使阴离子向正极运动，阳离子被截留。在电渗析装置内的两极间，多组交替排列的阳离子膜与阴离子膜，形成了除去离子区间的"淡化室"和浓聚离子区间的"浓缩室"，以及在电极两端区域的"极水室"。原水通过电渗析设备就可以合并收集从各"淡水室"流出的纯化水。

电渗析法净化处理原水，主要是除去原水中带电荷的某些离子或杂质，对于不带电荷的物质除去能力极差，故原水在用电渗析法净化处理前，必须通过适当方法除去水中含有

的不带电荷的杂质。电渗析法适用于含盐量较高的原水，如当原水中的含盐量高达 3 000 mg/L 时，如果使用离子交换法制备纯水，则树脂很快老化。故在这种情况下，电渗析法比较适用。

（二）反渗透法

反渗透法主要用于原水净化处理和纯化水的制备，若装置合理，也能达到注射用水的质量要求，因此，《美国药典》已收载此法作为制备注射用水的法定方法之一。

反渗透法的基本原理如图 4－2 所示。稀溶液和浓溶液用半透膜分隔开，稀溶液中的水就会通过半透膜向浓溶液一侧自发流动，这种现象叫渗透。半透膜只允许水通过，而不允许离子通过，因而渗透作用必然使浓溶液一侧的液面逐渐升高，水柱静压不断增大，当达到一定程度时，液面不再上升，渗透达到动态平衡，这时浓溶液与稀溶液之间的水柱静压差即为渗透压。如果在浓溶液一侧加压，当压力超过渗透压时，浓溶液中的水可向稀溶液作反向渗透，这种现象称为反渗透，反渗透的结果能使水从浓溶液中分离出来。

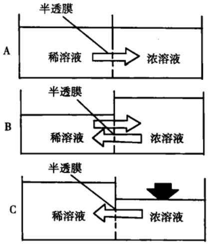


图 4－2　渗透与反渗透原理

反渗透膜是一种只允许水通过而不允许溶质透过的半透膜。主要有醋酸纤维素膜（又称 CA 膜）和芳香族聚酰胺膜两大类。

反渗透法除盐及除热原的效率高，一般情况下，一级反渗透装置能除去一价离子 90%～95%，二价离子 98%～99%，同时能部分除去微生物和病毒。二级反渗透装置能较彻底地除去无机离子、有机物、细菌、病毒、热原等，完全达到注射用水的要求。在药物制剂生产中广泛使用的反渗透法（RO）典型纯化水制备技术如图 4－3 所示。

此法在常温下操作，对设备不会腐蚀，制水设备体积小、操作简单，能源消耗低，但此法对原水的质量要求较高，离子浓度较高的原水不宜采用此法。

（三）离子交换法

离子交换法是利用离子交换树脂的离子交换作用，除去水中绝大部分阴、阳离子的方法，本法对热原、细菌也有一定的清除作用，是制备纯化水的基本方法之一。其主要优点是净化处理后的水质化学纯度高，所需设备简单，耗能小，成本低；缺点是离子交换树脂

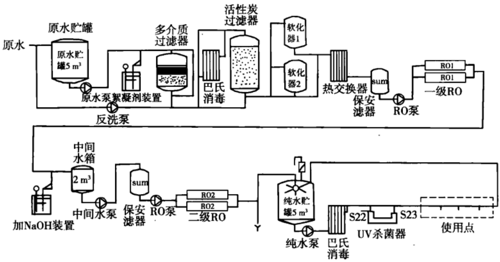


图4－3 反渗透法（RO）典型纯化水制备技术

常需要再生，酸碱消耗较大，因此，离子交换法不适用于含盐量较高的原水，当原水含盐浓度超过 500 mg/L 时，不宜直接用离子交换法制备纯化水。

常用的离子交换树脂有阳、阴离子交换树脂两种。一般来说，阳离子交换树脂的极性基团为磺酸基，可用简式 $R—SO_3—H^+$（氢型）或 $R—SO_3—Na^+$（钠型）表示；阴离子交换树脂，极性基团为季铵基团，可用简式 $RN^+(CH_3)_3OH^-$（羟型）或 $RN^+(CH_3)_3Cl^-$（氯型）表示。钠型和氯型比较稳定，便于保存，为出厂形式，故市售品需用酸、碱转化为氢型和羟型后才能使用。

离子交换法制备离子交换水的基本原理是，当饮用水通过阳离子交换树脂时，水中阳离子被树脂所吸附，树脂上的阳离子 H^+ 被置换到水中，其反应式如下：

$$R—SO_3^-H^+ + \left.\begin{matrix}K^+\\Na^+\\\frac{1}{2}Ca^{2+}\\\frac{1}{2}Mg^{2+}\end{matrix}\right\}\begin{matrix}\frac{1}{2}SO_4^{2-}\\Cl^-\\HCO_3^-\\HSiO_3^-\end{matrix} \rightleftharpoons R—SO_3^-\left\{\begin{matrix}K^+\\Na^+\\\frac{1}{2}Ca^{2+}\\\frac{1}{2}Mg^{2+}\end{matrix}\right. + H^+\left\{\begin{matrix}\frac{1}{2}SO_4^{2-}\\Cl^-\\HCO_3^-\\HSiO_3^-\end{matrix}\right.$$

经阳离子交换树脂处理的水再通过阴离子交换树脂时，水中的阴离子被树脂所吸附，树脂上的阴离子 OH^- 被置换到水中，并和水中的 H^+ 结合成水，其反应如下：

$$R\equiv N^+OH^- + H^+\left\{\begin{matrix}\frac{1}{2}SO_4^{2-}\\Cl^-\\HCO_3^-\\HSiO_3^-\end{matrix}\right. \rightleftharpoons R\equiv N^+\left\{\begin{matrix}\frac{1}{2}SO_4^{2-}\\Cl^-\\HCO_3^-\\HSiO_3^-\end{matrix}\right. + H_2O$$

离子交换法处理原水时，树脂柱的组合方式有：①单床：柱内只放阳离子交换树脂或阴离子交换树脂。②复合床：指一阳离子交换树脂柱与一阴离子交换树脂柱串联而成，两

组以上复合床串联成为多级复合床。③混合床：阴阳离子按一定比例（一般为阴阳离子交换树脂按 2∶1比例）混合均匀后装入同一树脂柱，填充量一般占交换柱高的 3/5，使水中阴阳离子分别与阴阳离子交换树脂交错进行交换，同时又立即发生中和作用，有利于反应向交换方向进行，此法出水纯度较高，但再生比较麻烦，一般与复合床联用。④联合床：为复合床与混合床串联组成，出水质量高，生产中多用此法。

在各种树脂床组合中，阳床需排在首位，顺序不可颠倒。由于水中含有碱土金属阳离子（Ca^{2+}、Mg^{2+}），如不首先经过阳床而进入阴床，阴床中树脂与水中阴离子进行交换，交换下来的 OH^- 就与碱土金属离子生成沉淀覆盖在阴床中树脂外面，污染了阴床，影响交换能力，俗称“中毒”。

（四）超滤法

超滤是一种选择性的膜分离，超滤的过滤介质称为超滤膜，一般是由高分子聚合而成，孔径为 2～54 μm，能有效地去除原水中胶体大分子、热原等杂质微粒。超滤膜具有水通量大，运转周期长，能较好地除去水中的微粒、细菌等良好特性，可用于超纯水的终端装置和混床的前级保护装置。

三、注射用水制备技术

《中国药典》（2010 年版）收载的注射用水制备的法定方法是蒸馏法。注射用水以纯化水做原水，采用蒸馏法制备。

蒸馏法制备注射用水是将原水加热至沸腾，汽化为蒸汽，然后将蒸汽冷凝成液体。汽化过程中，水中含有的易挥发性物质挥发逸出；而不挥发杂质及热原，仍然留在残液中。若原水为纯化水即可直接蒸馏为注射用水。

注射用水接触的材料必须是优质低碳不锈钢或其他经验证不对水质产生污染的材料。注射用水水质应逐批检测，保证符合《中国药典》（2010 年版）标准。注射用水制备装置应定期清洗、消毒灭菌，验证合格方可投入使用。蒸馏法制备注射用水的设备主要有：多效蒸馏水器和气压式蒸馏水器。

（一）多效蒸馏水器

多效蒸馏水器的最大特点是节约能源，热效率高，能耗仅为单蒸馏水器的三分之一，并且出水快、纯度高、水质稳定。多配有自动控制系统，是目前药品生产企业制备注射用水的主要设备。多效蒸馏水机可分为列管式、盘管式和板式三种型式，常用的是列管式多效蒸馏水机。

列管式多效蒸馏水机是采用列管式的多效蒸发制取蒸馏水的设备，结构如图 4 - 4 所示。由 5 只圆柱形蒸馏塔和冷凝器及一些控制元件组成，在前四级塔内装有盘管，并互相串联，进行蒸馏时，进料水（一般为纯化水）先进入冷凝器，由塔 5 进来的蒸汽预热，然后依次进入 4 级塔、3 级塔、2 级塔、1 级塔，此时进料水温度达到 130 ℃或更高，在 1 级塔内，进料水在加热时再次受到高压蒸汽加热，一方面蒸汽本身被冷凝为回笼水，一方面进料水迅速被蒸发，蒸发的蒸汽进入 2 级塔加热室供给 2 级塔热源，并在其底部冷凝为蒸馏水，而 2 级塔的进料水是由 1 级塔底部在压力作用下进入。同样的方法供给了 3 级塔、4 级塔和 5 级塔，各塔生成的蒸馏水加上 5 级塔蒸汽被第一、第二冷凝器冷凝后生成的蒸馏水，都汇集于蒸馏水收集器，废气则从废气排出管排出。本法出水温度在 80 ℃以

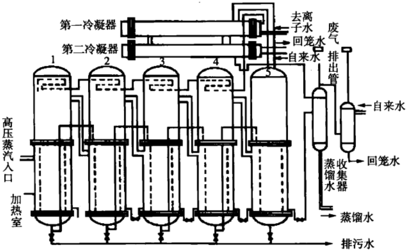


图 4－4 列管式多效蒸馏水机结构

上，有利于蒸馏水的保存。

列管式多效蒸馏水器的性能取决于加热蒸汽的压力和级数，压力越大，产量越高，效数越多，热的利用效率也越高。多效蒸馏水器的选用，应根据实际生产需要，结合出水质量、能源消耗、占地面积等因素综合考虑，一般以四效以上较为合理。

多效蒸馏水器使用时应注意以下几点：

(1) 新安装时要注意：①清洗处理：检查机器各管口密封盖是否脱落而进灰，应用脱脂纱布擦拭干净。②检查各连接部位是否在运输中因振动而脱落，应将其拧紧，使其处于良好的状态。③至少应运行 4 h 以上，以除去机械本身的油垢、污物、易氧化物等，做注射用水全检，合格后方可供用。

(2) 必须采用饱和蒸汽，否则影响出水质量和速度。

(3) 在运行中应严格控制蒸汽压和料水进入量，否则对水量影响很大，降低生产效率。

(4) 由于出水温度较高（92～98 ℃），应注意将机器连接胶管及连动线的连接胶管固定牢固，使用时间久时应注意更换，以防蒸馏水渗漏烫伤。夏季出水温度较高时，应向机器内通入少量冷凝水。

(5) 定期检查泵的密封及噪声情况，发现异常应及时修理。

(6) 汽-液分离器每年至少拆卸一次，清除截留物并进行清洗处理。

(7) 料水过滤器每年至少检查一次，要及时更换过滤网材。

(8) 饮用水与料水贮存箱应及时清洗，贮水时间不宜超过 48 h，以防腐败变质。

目前，多效蒸馏水器被国内大多数制药企业采用，所生产的注射用水质量稳定、纯度高、产量高；且能产生高质量蒸汽（可用于消毒），节约时间，水垢较少。

(二) 气压式蒸馏水器

气压式蒸馏水机以输入部分外界能量（机械能，电能）而将低温热能转化为高温热

能，是利用动力对二次蒸汽进行压缩、循环蒸发而制备注射用水的设备。

气压式蒸馏水机主要由自动进水器、热交换器、加热室、蒸发室、冷凝器及蒸汽压缩机组成，其原理是：将原水（饮用水或纯化水）以一定的压力，经进水口通过换热器，再经泵送入蒸发冷凝器管内，管内水位由液位调节器调节，在蒸发冷凝器下部设有作为辅助加热用的蒸汽加热盘管和电热加热器，将蒸发冷凝器管内的原水加热成蒸汽进入蒸发室，使室内温度达 105 ℃，经除雾器以除去因蒸发速度过快而带人的水滴、固体物和杂质，再进入压气机，此时蒸汽被压气机压缩，其温度可高达 120 ℃。该高温压缩蒸汽进入蒸发冷凝器的管间，此时蒸发冷凝器管内与管间温度相差至少 15 ℃以上，管间高温高压蒸汽释放大量潜热，将蒸发冷凝器管内的水加热成为蒸汽，该蒸汽又进入蒸发室重复前面过程，管间的高温压缩蒸汽冷凝成蒸馏水集结于管间后被引出，溶于蒸馏水中的不凝性气体，从不凝性气体排出器排出，纯净的蒸馏水经泵送入热交换器，预热进入蒸发冷凝器的原水，最后从冷凝器中流出，并用转子流量计计量。

气压式蒸馏水机具有多效蒸馏器的优点，利用离心泵将蒸汽加压，提高了蒸汽利用率，而且不需要冷却水。但使用过程中电能消耗较大，故本法适合于供应蒸汽压力较低、工业用水比较短缺的厂家使用，虽然一次投资较多，但蒸馏水生产成本较低，经济效益较好。

四、制药用水的消毒

（一）制药用水的消毒方式

常用的灭菌方法有加热灭菌法、紫外线灭菌法和化学药剂灭菌法。

1. 加热灭菌法　制药用水系统用纯蒸汽灭菌，纯蒸汽的原料水只限两种，一是药典收载的纯化水，二是注射用水。纯蒸汽灭菌设备，可用纯蒸汽发生器，也可用多效蒸馏水机第一柱。纯化水系统中的离子交换树脂、反渗透、电渗析等设备不宜采用高温消毒，否则会老化、破碎或损坏，可采用紫外线灭菌及循环回流法。

2. 紫外线灭菌法　用于灭菌消毒的紫外线，其常用波长一般为 254 nm 或 185 nm，能降低水系统中新菌落的生成速率。紫外线灭菌法在水系统中与加热灭菌法及化学试剂灭菌法（特别是过氧化氢和臭氧灭菌法）相互配合，能达到协同灭菌目的。

3. 化学药剂灭菌法　化学药剂灭菌法常用的氧化剂主要为氯类和氧类。含氯的氧化剂主要有液氯、次氯酸钠、次氯酸钙、二氧化氯等；氧类氧化剂主要有氧（O_2）、臭氧（O_3）、过氧化氢（H_2O_2）、过氧乙酸（CH_3COOOH）和高锰酸钾（$KMnO_4$）等。

（二）制药用水的储存

纯化水的贮存宜采用循环方式。纯化水贮罐和输送管道所用材料，应无毒、耐腐蚀，宜采用不锈钢或其他不污染纯化水的材料。贮罐的通气口应安装不脱落纤维的疏水性过滤器。纯化水贮罐和输送系统，应能定期清洁、灭菌。纯化水的贮存一般不宜超过 24 h。

纯化水应为无色、无臭、无味的澄明液体，其质量控制的检查项目有：①酸碱度；②氯化物、硫酸盐与钙盐；③硝酸盐；④亚硝酸盐；⑤氨；⑥二氧化碳；⑦易氧化物；⑧不挥发物；⑨重金属；⑩微生物限度。检查时，按《中国药典》（2010 年版）中纯化水项下的各项检查方法进行检查。

注射用水贮罐和输送管道所用材料，应无毒、耐腐蚀，应采用内壁抛光的优质低碳不

锈钢管或其他不污染注射用水的材料。贮罐的通气口应安装不脱落纤维的疏水性除菌器。注射用水的贮存可采用 70 ℃以上保温循环，也可采用 80 ℃以上或 4 ℃以下保温的方式。注射用水贮罐和输送系统，应能定期清洗、灭菌，宜设置在线清洗、灭菌设施。

注射用水为纯化水经蒸馏所得的水，故又称重蒸馏水。其质量要求在《中国药典》(2010 年版) 中有严格规定，除氯化物、硫酸盐、钙盐、硝酸盐、亚硝酸盐、二氧化碳、易氧化物、不挥发物与重金属按纯化水检查应符合要求外，还规定 pH 值应为 5.0～7.0，氨含量不超过 0.000 02%，热原检查应符合规定，并应于制备后 12 h 内使用。

知识拓展：水净化处理

水是一种良好的溶剂，能溶解多种固态、液态和气态的物质。因此，天然水中含有各种盐类和化合物，溶有 CO_2，还有胶体（如硅胶和腐殖质胶体）。天然水中还含有大量的非溶解物质，如黏土、沙石、细菌、微生物、藻类、浮游生物、热原等，另外还包括由于排放产生的废水、溶解在水中的废气和废渣等有害物质。因此，自然界的水不纯净，需要净化处理才能应用。

不同水源中杂质的种类和数量各不相同，即使同一水源的水，其杂质成分和含量也随时间、季节及气候变化而变化。因此，在设计水净化工艺流程时，应根据其水质特征及供水对象来设计净化系统。制水是各种纯化手段的组合应用，既要受原水性质、用水标准与用水水量的制约，又要考虑水净化效率的高低、消耗的大小、设备的简繁、管理维护的难易和成本。

思考题

1. 制药用水的类型有哪些?
2. 热原的主要成分是什么? 如何除去药液中污染的热原?
3. 纯化水的制备方法有哪几种?
4. 注射用水一般用何种方法制备?
5. 注射用水的贮存应注意哪些问题?

(王　峰　孙晓玲)

项目五　粉碎、过筛、混合技术

教学目标

1. 能力目标：

能按照药物的性质选择粉碎方法与设备，会分析粉碎、过筛及混合中出现的问题原因。

2. 知识目标：

能掌握粉碎、过筛、混合的各种技术以及常用设备，各种粉碎方法的适用范围；熟悉药筛表示方法及粉末的分等，粉碎过程中常见问题及防治措施；了解粉碎设备的原理，微粉学基本知识。

任务一　粉碎技术

一、粉碎的含义与目的

1. 粉碎的含义　借助机械力或其他方法将大块固体药物制成粗细适宜的碎块或细粉的操作过程称为粉碎。

2. 粉碎的目的　中药材粉碎的主要目的是增加药物的比表面积，促进药物的溶解与吸收，提高生物利用度；适应多种给药途径的应用；加速药材中有效成分的提取；调节药物粉末的流动性，改善不同药物粉末混合的均匀性，有利于各种药物剂型的制备；便于新鲜药材的干燥和贮存。

二、粉碎的基本原理

物体的形成依赖于分子间的内聚力，物体因内聚力的不同显示出不同的硬度和性质，因此，粉碎过程就是借助外力来部分地破坏物质分子间的内聚力，达到粉碎目的的过程，即将机械能转变成表面能的过程。被粉碎的物料受到外加机械力作用后，局部产生很大应力而且温度升高。当应力超过物料本身的分子间力时可产生裂缝至最后破碎。

药物粉碎的难易，主要取决于物质的结构和性质，与粉碎作用力也密切相关。各种粉碎机械作用于被粉碎物质的外力，有下列几种类型：截切、挤压、研磨、撞击、劈裂、撕裂和锉削等。多数情况下，物料受到上述几种力的联合作用。一般地，粗碎以撞击力、压缩力和劈裂力为主，细碎以剪切力和研磨力为主。

具有相当脆性的物料，如生石膏、硼砂等多数矿物类物料，比较容易粉碎，适用于撞击、挤压、研磨的方法。非极性晶体物料如樟脑、冰片等，则缺乏相应的脆性，受外力产生变形而阻碍粉碎，通常需加入少量液体渗入固体分子间隙以降低分子间的内聚力，使晶体易从裂隙处开裂，从而有助于粉碎，适用于加液研磨法。

植物的根茎及木质较多的部分，由纤维组成，有较强的韧性，具有受外力作用变形但不易折断的性质，用剪切方法更有效。

具有一定弹性的药材，如树脂、树胶、乳香、没药等，粉碎时部分机械能消耗于弹性变形而使粉碎效率降低。可采取低温粉碎的方法，减小弹性变形，增加脆性，促其粉碎。

中药材为植物药、动物药、矿物药，种类繁多，粉碎时可根据不同的结构特点选择适当的粉碎方法。

三、粉碎方法

物料粉碎的方法取决于物料的性质、产品粒度要求、粉碎设备及剂型质量要求等，可采用以下几种粉碎方法。

（一）干法粉碎和湿法粉碎

1. 干法粉碎　是将物料经干燥使水分降到一定限度（一般应小于5%）后再粉碎的方法，是药品生产中最常用的粉碎方法。一般认为物料的水分越小越易于粉碎。

2. 湿法粉碎　系在药料中加入较易除去的适量液体（水或有机溶媒）进行研磨粉碎的方法。由于液体对物料有一定的穿透、劈裂作用，降低了物料的黏附性，使黏附的物料得到疏松、分裂而有利于粉碎。湿法粉碎可以避免粉碎时粉尘飞扬，减轻有毒物料或刺激性物料对人体的危害。湿法粉碎的操作又可分为“水飞法”和“加液研磨法”。

（1）水飞法：是将药物与水共置乳钵中研磨，使细粉漂浮液面或混悬于水中，然后将混悬液倾出，余下的药物再加水反复研磨，直至全部研磨完毕。将研得的混悬液合并，沉降，倾出上清液，将湿粉干燥即得极细的粉末。传统的“水飞法”费时费力，现在药品生产企业改用电动研钵或球磨机粉碎。中药矿物类、动物的贝壳类中的水不溶性药物常用水飞法制成细粉或极细粉，如珍珠、炉甘石、朱砂、滑石等。

（2）加液研磨法：是将药料加入少量液体共同研磨的方法。如粉碎樟脑、冰片、薄荷脑等，加入少量的挥发性液体（如乙醇），用研锤以较轻的力研磨，将药物粉碎。另外，研磨麝香时常加入少量水（俗称“打潮”，尤其剩下麝香渣时，“打潮”更易研碎）进行研磨，也属于“加液研磨法”。

（二）单独粉碎和混合粉碎

1. 单独粉碎　系将处方中的一味药材单独进行粉碎的方法。这种粉碎方法既可以按欲粉碎药料的性质选取较为合适的粉碎机械，又可以避免粉碎时因不同药料损耗不同而引起含量不准确的现象出现。氧化性药物与还原性药物必须单独粉碎，否则可能引起爆炸。还有某些化学性质特殊的药物，可能引起爆炸、燃烧或起某些化学变化的，均须单独进行粉碎。如处方中黏软性差异较大的药物如乳香、没药，芳香性药物如冰片、樟脑，贵重药物如牛黄、羚羊角，毒性药物如红粉、轻粉，刺激性药物如蟾酥，细小种子类药物如车前子、葶苈子。贵重药物及刺激性药物为了减少损耗和便于劳动防护，亦应单独粉碎。

2. 混合粉碎　两种以上的药物同时混合并粉碎的操作称为混合粉碎。混合粉碎可避

免一些黏性物料或热塑性物料在单独粉碎时粘壁以及物料间的附聚现象，又可使粉碎与混合操作同时进行。混合粉碎时要求物料的硬度、密度等物理性质相近，都能达到产品粒度一致的效果。

（1）串油：处方中有大量含油脂性药物，如桃仁、柏子仁、枣仁、胡桃仁，可将处方中其他药物先粉碎，然后取一部分粉末与含油脂的药物共同粉碎。粉末可吸收和分散油脂，能使含油脂的药物顺利粉碎。

（2）串料：处方中含有黏性药物较多时，如熟地、山萸、黄精、玉竹、天冬、麦冬，可将处方中其他药物先粉碎成粗末，然后将此粗末陆续掺入黏性药物，再进行粉碎。亦可将其他药物与黏性药物一起先做粗粉碎，使成不规则的碎块或颗粒，在 60 ℃以下充分干燥，再混合粉碎。

（3）蒸罐：将处方中适于蒸制的动物类药，以及一些需要蒸制的滋补药放置于夹层不锈钢罐中，加入黄酒及其他药汁。夹层蒸汽加热蒸制，加热时间以液体辅料基本蒸尽为度。另将处方中含有挥发性成分或不宜蒸制的药物粉碎成粗末，再与蒸制过的药物掺和均匀，干燥，再进行粉碎，此法俗称蒸罐法。蒸制的目的是使药料由生变熟，增加滋补功效，经蒸制的药料干燥后亦便于粉碎，如制作乌鸡白凤丸就用此法来粉碎药物。

（三）低温粉碎

低温粉碎是利用物料在低温条件下脆性增加、韧性与延伸率降低的性质，在粉碎前或粉碎过程中将药物进行冷却的粉碎方法。适用于此法粉碎的物料有：熔点低及热可塑性物料，如树胶、树脂、干浸膏等；含水、含油较少及含糖分，具有一定黏性药物；含芳香及挥发性成分的物料。

低温粉碎可采用冷冻原料、粉碎机夹层制冷或药料与干冰、液氮等混合的方法进行粉碎。采用低温粉碎，不但具有产品粒度较细、分布均匀，能较好地保持药物的有效成分，粉体的流动性好等优点，而且可以降低粉碎机械的能量消耗，提高生产能力。

知识链接：几种中药细料药的粉碎方法

1. 珍珠　可先将珍珠浸入豆浆内（淹没为度），加热至沸后煮沸 10 min，弃去豆浆，清水洗净珍珠，捣碎装入电动乳钵，再放入清水淹没珍珠，研磨约 60 h，取出烘干至珍珠糊表面发生裂缝时，再粉碎过 100 目筛即可。

2. 麝香　先挑除皮膜绒毛等杂质，适当干燥后，再于乳钵或球磨机内研磨制粉。在使用乳钵研磨过程中，可加入少量乙醇共研，筛取粗末重研，反复操作至全部研细为止。

3. 牛黄　质轻易飞扬，宜用球磨机进行研磨，用乳钵时需向乳钵内加微量清水同研，便于研细，又可避免药物飞扬，造成损失。

4. 朱砂　先吸尽铁屑，装入球磨机，研磨 80 h，过 100 目筛即可。

5. 沉香、檀香　先将沉香劈成小块，用铁碾压碎，过 40 目筛，装入球磨机，研磨 80 h，过 90～110 目筛即可。

6. 人参、三七　用铁碾或小型粉碎机粉碎成颗粒，过 40 目筛后装入球磨机，研磨 80 h，过 90～110 目筛即可。

7. 鹿茸　先将鹿茸以灯火或涂抹乙醇烧燎去毛后刮净，再用适量白酒湿润，待角质变软取出，切成厚度为 0.2～0.3 cm 的片子，阴干，用铁碾压成细粉，余下不易

成粉的部分，可适当加热微烘，反复碾压成细粉。

四、粉碎设备

（一）粉碎机的种类

粉碎机的种类很多，不同的粉碎机粉碎出的产品粒度不同，适用的范围也不同。为达到良好的粉碎效果，应按被粉碎物料的特性和所需要的粒度，选择适宜的粉碎机。

1. 切药机　分为旋转式和剁刀式两种。旋转式切药机的刀片装在圆形转盘上，刀口紧靠刀床，药品经输送带送到床前而被旋转的刀片切碎。剁刀式切药机装有上下运动的刀片，由输送带将药物送到刀下切碎。切药机可把中草药的药用部分切成片、段、细条或碎块，主要用于根、茎、叶、草等的切制，不适用于颗粒状、块茎等切制。

2. 锤击式粉碎机　是一种中碎和细碎设备。它由钢壳、筛板及鼓风机等组成，系利用高速旋转的锤头借撞击及锤击作用的一种粉碎设备，其结构如图5－1所示。它适用于脆性药物而不适于黏性药物的粉碎。

锤击式粉碎机的优点是粉碎能耗小；粉碎度大；设备结构紧凑，操作比较安全，生产能力大。其缺点是锤头磨损较快；筛板易于堵塞；过度粉碎的粉尘较多。

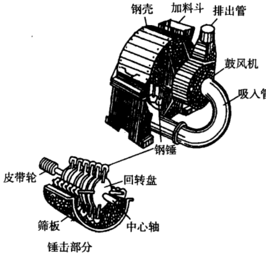


图5－1　锤击式粉碎机

3. 万能粉碎机　结构如图5－2所示，药物自加料斗加入时借抖动装置以一定的速度连续由加料口进入粉碎室，在粉碎室内有若干圈钢齿，由于惯性离心作用，药物从中心部位被甩向外壁，其间受钢齿的冲击而被粉碎，细粉经位于粉碎机底部的筛板排出，粗粉继续在粉碎机内重复粉碎。

万能粉碎机适用范围广，宜用于粉碎干燥的非组织性药物，如中草药的根、茎、皮及干浸膏等。不宜用于腐蚀性药、毒剧药及贵重药。由于在粉碎过程中发热，也不宜用于含有大量挥发性成分和软化点低且具有黏性的药物。

4. 球磨机　是一种细碎设备，在其不锈钢或陶瓷圆形罐体内装有一定数量的钢球或

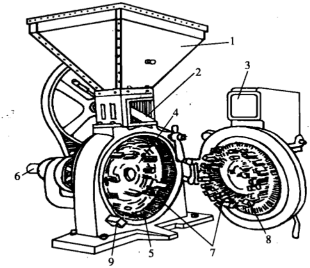


图 5－2 万能粉碎机

1. 料斗 2. 抖动装置 3. 入料口 4. 齿盘
5. 环状筛 6. 轴 7. 钢齿 8. 齿圈 9. 出粉口

瓷球。当罐体转动时，由于钢球或瓷球之间及研磨体与罐体之间的摩擦作用，球体随罐壁上升一定高度后呈抛物线落下，药物借圆球起落产生的撞击作用和球与球之间的研磨作用而被粉碎。球磨机结构示意图如图 5－3 所示。

球磨机要求有适当的转速才能获得良好的粉碎效果。圆球的运动受离心力的影响，而离心力的大小又与圆筒的转速有关。当圆筒有一个适宜的转速时，能使圆球沿罐壁运行至

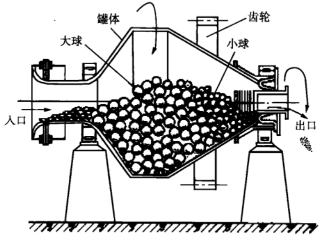
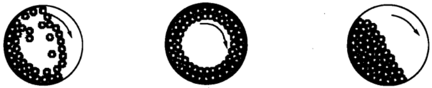


图 5－3 球磨机结构

最高点而落下，产生最大的撞击和研磨作用，如图 5 - 4（a）所示。如转速太快，形成的离心力超过圆球的得力，则球紧贴于罐壁旋转而不落下，失去撞击作用，如图 5 - 4（b）所示。如转速过慢，圆球不能达到一定高度即沿罐壁落下，此时主要发生研磨作用而没有撞击作用，如图 5 - 4（c）所示。总之，转速过快或过慢都会减弱或失去粉碎作用。



（a）适宜转速　（b）转速太快　（c）转速过慢

图 5－4　球磨机不同转速圆球转动情况

球体开始随罐体做整周旋转的转速称为球磨机的临界转速，临界转速时，圆球已失去研磨作用，故在实际应用中，球磨机的转速一般取临界转速的 75%。

影响球磨机粉碎效果的因素有很多，除转速外还有圆球的大小、重量、数量及被粉碎药料的性质等。一般来说，圆球的直径越小、密度越大，粉碎后物料的粒径越小。一般球和粉碎物料的总装量为罐体总容积的 50%～60%。

球磨机适于粉碎结晶性药物、易熔化的树脂、树胶类药物及非组织性的脆性药物如松香、儿茶、五倍子等。此外，由于球磨机密闭性好，可防止刺激性、毒性药物粉尘飞扬，防止具有较大吸湿性的浸膏吸潮，也适用于挥发性药物及一些细料药的粉碎。球磨机除广泛应用于干法粉碎外，亦可用于湿法粉碎，如用球磨机水飞一些难溶于水的矿物类药物（炉甘石、朱砂等），所得粉末可达到七号筛的细度。

5. 流能磨　亦称气流粉碎机，是利用高速气体使药物颗粒之间以及颗粒与器壁之间强烈碰撞而产生粉碎作用。在空气室内壁装有数个喷嘴，高压气体由喷嘴以超音速喷入粉碎室，药物由加料口经高压气体引射进入粉碎室，在粉碎室内相互碰撞而被粉碎，细粉由气体夹带通过喷嘴分级器由内管出料，而粗粉被气流吸引继续粉碎，其结构如图 5 - 5 所示。粉碎程度与喷嘴的个数和角度、粉碎室的几何形状、气流的压缩压力以及进料量有关。一般进料量越多，粉碎物的粒度越大。操作时注意匀速加料，以免堵塞喷嘴。

流能磨的优点是在粉碎过程中温度几乎不升高，常适用于低熔点、对热敏感的药物的粉碎；可得到 5 μm 以下的超微粉，是一种超细碎设备；设备简单，经无菌处理后，可用于无菌粉末的粉碎。其缺点是功率消耗较大，噪声大，有振动。

6. 胶体磨　基本原理是由电动机通过皮带传动带动转齿（或称为转子）与相配的定齿（或称为定子）作相对的高速旋转，其中一个高速旋转，另一个静止。流体或半流体物料通过高速相对连动的定齿与转齿之间，使物料受到强大的剪切力、摩擦力及高频振动等作用，有效地被粉碎、乳化、均质、混合，达到物料超细粉碎及乳化的效果。

（二）常用粉碎机的性能

制药工业常用的粉碎机及其性能见表 5 - 1。

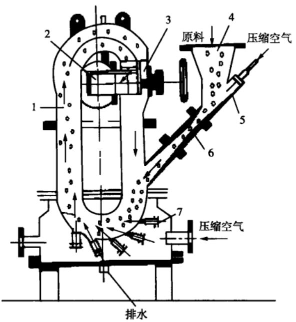


图5－5　流能磨结构

1. 粉碎带　2. 出口　3. 导叶　4. 进料
5. 推料喷嘴　6. 文丘里喷嘴　7. 研磨喷嘴

表5－1　常用粉碎机的一般性能

粉碎机	作用方式	产品粒度（μm）	适用范围
截切式粉碎机	剪切	180～850	纤维状植物药材
锤击式粉碎机	冲击	75～4 750	几乎所有的药物
万能粉碎机	撞击和研磨	75～850	几乎所有的药物
球磨机	冲击和研磨	75～425	脆性和中等硬度物料
电动研钵研磨机	研磨	75～425	脆性和中等硬度物料
水射流磨	撞击和摩擦	20～30	脆性和中等硬度物料
流能磨	剪切、撞击和摩擦	1～30	低熔点或对热敏感的物料
胶体磨	剪切、撞击和摩擦	可在5 μm以下	可湿法粉碎的物料

知识链接：中药超细粉碎机组简介

中药超细粉碎机组主要包括破碎设备、粗碎设备、超细设备三部分。

粉碎过程由从粗到细的不同环节组成，采用剪切、挤压、研磨、冲击、碰撞等多种强力场组合，粉碎强度大大提高，细度可达200～8000目，部分中药材的细胞破壁率高达99%，粉碎效率高；可根据被粉碎药物的特性和要求的细度，调整和控制粉

碎力场结构，解决了含糖类、角质类等中药的超微粉问题及中药粉碎过程中的“料头”问题；在常温干燥状态下进行，保证药物活性成分不被破坏，成本低；能耗低，易于操作；带有灭菌、消毒过程，粉碎时对中药无污染，卫生条件符合要求；集药材预处理、粉碎、干燥、灭菌及包装于一体，并配有辅助技术与设备，解决筛分、防尘、防污染、防静电、防扩散、防爆等问题，使体系能量得到最佳利用，适用于产业化大生产。

五、粉碎中常见问题及防治措施

（一）粉碎过程中温度升高

粉碎过程中有部分机械能转变为热能或光能，故在粉碎过程中可能出现温度升高的现象，严重时可能出现火花，易造成以下隐患：①某些物料成分在高温条件下受热分解。②温度升高使物料变软、变黏，甚至液化而致粉碎困难。③由于环境干燥，含尘量大，一旦产生火花，易引起火灾。

一般可以采取以下措施解决：①粉碎不耐热的物料时，可以选择附加降温设施的粉碎机，采用低温粉碎。②一般粉碎机使用时，操作者应该注意控制进料量，空机启运，运转平稳后再加料，可避免由于设备负荷过大而导致的温度升高及设备损坏。③净选药材，及时清除物料中的杂质，特别注意避免金属性杂质混入粉碎机内，这是有效防止温度升高、设备损坏的重要措施。粉碎操作中如发现温度过高、设备声音异常，应立即停机检查。

（二）粉碎度不符合要求

粉碎度是药物在粉碎前的粒径与粉碎后的粒径之比，它是检查粉碎操作效果的一个重要指标。

物料使用目的不同，则物料的粉碎度要求不同。如用于渗漉或浸渍的中药原料一般要求加工成粗粉，用于煎煮的中药只需加工成饮片即可。因此，粉碎操作时需要将粉碎后的粉末进行筛分，从而对粉碎工序的操作质量予以控制。

除选择适宜规格的筛网外，对粉碎度的控制方法重点是将符合细度要求的细粉及时分离出来。使用粉碎机时，调整风速是控制粉碎度的途径之一。进风量大，风速快，则粉末收集袋内的粉末较粗，反之则较细。一般粉碎机中都是粉、筛联运的操作，因此，没有达到细度要求的物料粗粒需再返回粉碎机内进行粉碎，直到符合要求为止。

六、微粉学知识简介

（一）微粉学概述

微粉或称粉体，是指固体微细粒子的集合体，组成微粉的粒子由 0.1 μm 到几个毫米。大块的固体物料加工成粉粒后，粒子的大小、形状以及表面状态不同，使其理化特性发生很大的变化。微粉表现出的理化特性有很多，如粒径、比表面积、粒子形态、密度、空隙率等，对固体药物制剂的制备、质量控制、体内吸收和生物利用度等产生不同程度的影响。研究微粉的微粉学，已形成一个分支学科。

1. 粒径与粒度的分布

（1）粒径：粉体的粒子大小是粉体的最基本性质，它对粉体的溶解性、可压性、密度、流动性等均有显著的影响，从而影响药物的溶出、吸收等。粒子大小的常用表示方法

有：①定方向径：即在显微镜下按同一方向测得的粒子径。②等价径：即粒子的外接圆的直径。③体积等价径：即与粒子的体积相同球体的直径，可用库尔特计数器测得。④有效径：即根据 Stocks 沉降公式计算所得的直径，因此又称 Stocks 径。⑤筛分径：即用筛分法测得的直径，一般用粗细筛孔直径的算术平均值或几何平均值来表示。此外，还有其他的粒径表示方法，如平均表面积径、平均容积径、平均重量径等。对于一个不规则的粒子，其粒子径的测定方法不同，其测定值不同，物理意义也不同。

（2）粒度的分布：粉体的大小不可能均匀一致，而是存在着粒度分布的问题，分布不均会导致制剂的分剂量不准、可压性变化以及粒子密度变化等问题。因此，研究粒度分布指导制剂工艺（如混合、制粒、压片等）具有重要的意义。

2. 比表面积　是单位质量或单位体积粉粒所具有的表面积。微粉的比表面积大小与其表面能、吸附性能、难溶性药物溶解速度、药物的吸收有着密切关系。例如活性炭的比表面积很大，因而具有良好的吸附力。因此，测定比表面积不仅对粉体性质，而且对制剂性质和药理性质都有重要意义。

大多数中药微粉中粉粒的表面很粗糙、不规则，有的粉粒则存在有缝隙和孔隙。无孔粉粒的比表面积可由测出粒子的统计径后，经计算求得，而实际中的粒子并非如此理想，均有孔隙，则需用吸附法或透过法等方法测定后求出。

3. 密度与孔隙率

（1）密度：粉体的密度系指单位体积粉体的质量。由于粉体的颗粒内部和颗粒间存在空隙，粉体的体积具有不同含义，因此，测定粉粒体积方法不同，测定的结果也不同，就有不同的密度表示方法。

1）真密度：指排除粒子本身的孔隙及粒子之间的孔隙所有的体积后求得粉体的体积，并测其质量而求得的密度称为真密度，为该粉体的真实密度。

2）粒密度：排除微粉中粉粒间的空隙，但不排除粒子本身的孔隙，测定其体积而求的密度称为粒密度，亦即粉体本身的密度。

3）堆密度：又称为松密度，系指单位体积粉体的质量。堆密度所用的体积是指包括粉体本身的孔隙以及粉体之间空隙在内的总容积。

（2）孔隙率：微粉的孔隙率是指微粉内空隙与微粉间空隙所占容积与微粉总容积之比，常以百分率表示。孔隙率大，表示物料疏松多孔，为轻质粉末。

（二）粉体的流动性及对制剂工艺的影响

1. 粉体的流动性　是粉体的重要性质之一，有些粉末松散，并能自由流动，有的则具黏着性。微粉的流动性与粒子的形状、大小、表面状态、密度、空隙率等有关，加上粉粒之间的内摩擦力和黏附力等的复杂关系，粉体的流动性无法用单一的物理性质来表达。粉体流动性的表示方法常用休止角、流速、滑角表示。

（1）休止角：休止角是表示粉粒流动性最常用的方法之一。常用注入法测定，即使粉粒堆成尽可能陡的堆（圆锥状），圆锥的斜边与水平线成的夹角即为休止角。测定时可将粉粒置于漏斗中，使其流下并堆成圆锥形的堆，设锥体高为 H，底部的半径为 R，则 $\tan\alpha=H/R$，其中 α 角即为休止角。休止角越小，粉粒的流动性越好，一般认为当粉粒的休止角≤30°时，其流动性好；休止角≤40°时，可满足生产过程中流动性的需求。

（2）流速：单位时间流出的粉粒量叫流速，是将粉粒加入漏斗中，用全部粉粒流出所

需的时间来表达。粉粒的流速快，则说明其流动性好。

(3) 滑角：是将粉粒铺于平板上，将平板倾斜到能使约 90% 的粉粒滑出，此时平板与水平面所成角度即为滑角。滑角越小，粉粒的流动性越好。

若从粉粒中除去粒径小于 10 μm 的粉粒，或将小于 10 μm 的粉粒吸附在较粗的粉粒上，可改善其流动性；微粉含水量过高也导致流动性变差，常需烘干粉末或空气除湿来增加流动性；在粉体中加入适当的滑石粉、微粉硅胶等助流剂时可大大改善粉体的流动性。

2. 粉体的流动性对制剂工艺的影响　在散剂、颗粒剂、胶囊剂等的分装以及压片时模孔中颗粒的充填，常按容积分剂量进行设计。在分剂量的过程中，流动性良好、粒度分布范围窄的粉粒，其装量准确性高；流动性差、粒度分布范围宽的粉粒，其装量差异可能有较大变化。粉粒中小粒子所占比例过高时，使物料的流动性变差，从而影响装量差异，一般细粉所占比例不超过 15%。

(三) 粉体的吸湿性

粉体的吸湿性是指粉体置于相对湿度较大的空气中，吸附水分，出现流动性降低或团块的现象，即固体表面吸附水分的现象。药物的吸湿性与空气状态有关。

水溶性药物在相对湿度较低的环境下，几乎不吸湿，而当相对湿度增大到一定值时，吸湿量急剧增加，一般把这个吸湿量急剧增加的相对湿度称为临界相对湿度 (*CRH*)。这个值是水溶性药物固有的特征参数，一般 *CRH* 越大，表示药粉越不易吸湿。水不溶性药物的吸湿性随着相对湿度变化而缓慢发生变化，没有临界点。

粉体吸湿后，可产生潮解、聚集、结块，使流动性降低等现象。水分的增大也可引起或加速某些化学变化的发生，出现变色、分解等，使药物的稳定性降低。过多水分的存在还易滋生微生物，使粉体出现霉变。为了避免由吸湿性引起药物及其制剂的不稳定，可采用以下防护措施：保持粉粒的干燥，控制水分含量，使用合适的稀释剂，正确选择包装材料和贮存环境等。

任务二　过筛技术

一、过筛的含义与目的

过筛是指粉碎后的药物通过一种网孔工具以使粗粉与细粉分离的操作，这种网孔工具称为筛。

过筛的目的：①将粉碎的药物分成粗细不同的等级，以满足制备各种剂型的需要。②为了获得粒度较均匀的药物。经过筛分后的药物，其粒径分布范围变窄，粒径较均匀一致，可提高各组分混合的均匀度。③及时筛出达到细度要求的粉末，提高粉碎的效率。

二、药筛的种类及标准

(一) 药筛的种类

药筛按其制作方法分两种，一种为编织筛，筛网材料可为铜丝、铁丝、不锈钢丝、尼龙丝、绢丝等，易产生位移，使筛孔变形，其中尼龙丝对一般药物较稳定，在生产上应用

较多；另一种称为冲制筛，是在金属板上冲压出圆形或其他形状的筛孔而制成，其筛孔坚固，孔径不易变动，多用于高速旋转粉碎筛选联动机械。

（二）药筛的标准

药筛的孔径规格各国有自己的标准，我国有《中国药典》标准和工业标准。《中国药典》（2010 年版）对药筛规定了 9 个筛号，即一号筛至九号筛，其中一号筛的孔径最大，九号筛的孔径最小。我国工业用标准筛是以每英寸（2.54 cm）筛网长度上的筛孔数目作为各号筛的名称，简称为“目”。如 80 目筛即是指每英寸长度筛网上有 80 个筛孔，能通过 80 目筛的粉末称为 80 目粉，依此类推。目数越大，粉末越细。《中国药典》的筛号与一些常用的工业用筛的规格对照表如表 5－2 所示。

表 5－2 《中国药典》（2010 年版）一部药筛与工业筛目对照表

筛号	筛孔内径（平均值）	目号
一号筛	2000 μm±70 μm	10 目
二号筛	850 μm±29 μm	24 目
三号筛	355 μm±13 μm	50 目
四号筛	250 μm±9.9 μm	65 目
五号筛	180 μm±7.6 μm	80 目
六号筛	150 μm±6.6 μm	100 目
七号筛	125 μm±5.8 μm	120 目
八号筛	90 μm±4.6 μm	150 目
九号筛	75 μm±4.1 μm	200 目

（三）粉末的分等

为了控制粉末的均匀度，《中国药典》（2010 年版）规定了 6 种粉末规格，见表 5－3。

表 5－3 《中国药典》粉末规格

序号	规格	标准
1	最粗粉	能全部通过一号筛，但混有能通过三号筛不超过 20％的粉末
2	粗粉	能全部通过二号筛，但混有能通过四号筛不超过 40％的粉末
3	中粉	能全部通过四号筛，但混有能通过五号筛不超过 60％的粉末
4	细粉	能全部通过五号筛，并含能通过六号筛不少于 95％的粉末
5	最细粉	能全部通过六号筛，并含能通过七号筛不少于 95％的粉末
6	极细粉	能全部通过八号筛，并含能通过九号筛不少于 95％的粉末

三、过筛设备

过筛的设备种类很多，应根据对药物细度的要求、粉末的性质和数量来选用。在药品生产企业批量生产中，目前多用粉碎、筛分、空气离析、集尘联动装置来提高粉碎与过筛效率，保证产品质量。在小批量生产中常用手摇筛、振动筛粉机、悬挂式偏重筛粉机及电磁簸动筛粉机等。

（一）摇动筛

摇动筛亦称套筛，按照《中国药典》规定的筛序，筛号从大到小依次重叠成套，最底层为接受体，最上层为筛盖。国内常用标准筛的筛框直径为 200 mm，高度为 50 mm。操作时可用动力带动，处理量少时也可用手摇动过筛。常用于粒度分布的测定或少量、剧毒性、刺激性或质轻药粉的筛析。

（二）旋转式振动筛粉机

旋转式振动筛粉机主要由筛网、电机、重锤等组成。筛网与电机的上轴相连，筛框以弹簧支承于底座上，电机的上轴及下轴各装有不平衡重锤，上部重锤使筛网产生水平圆周运动，下部重锤使筛网产生垂直方向运动。药物加到筛网中心部位后，以一定曲线方式向器壁运动，细颗粒通过筛网落到斜板上，由下部排出口排出，粗颗粒则由上部排出口排出。旋转式振动筛粉机结构如图 5-6 所示。

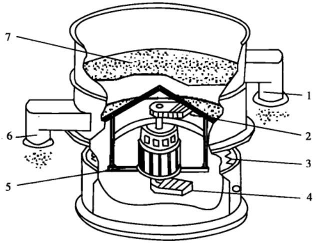


图 5-6 旋转式振动筛粉机结构

1. 粗料出口 2. 上部偏心块 3. 弹簧
4. 下部偏心块 5. 电机 6. 细料出口 7. 筛网

旋转式振动筛具有分离效率高、单位筛面面积处理物料能力大、维修费用低、占地少、重量轻等优点，被广泛应用。

（三）电磁振动筛粉机

电磁振动筛粉机结构如图 5-7 所示，主要由磁铁、筛网、接触器等组成，利用较高频率与较小振幅往复振荡进行筛粉。筛网一般为倾斜放置，在筛网的一边装有磁铁，另一

边装有弹簧，当弹簧将筛拉紧时与接触器接触，这时电路接通，使磁铁产生磁性而吸引衔铁，使筛向磁铁方向移动，此时接触器被拉脱而切断电流，磁铁失去磁性，筛又重新被弹簧拉回，接触器重新接触而引起第二次的电磁吸引，如此连续不停地发生振动作用，使药物被筛过。电磁振动筛粉机适用于黏性较强的药物，其筛分效率较高。

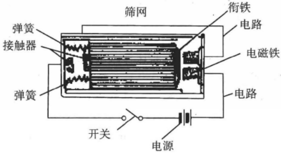


图 5－7　电磁振动筛粉机结构

（四）悬挂式偏重筛粉机

悬挂式偏重筛粉机结构如图 5－8 所示，由电机、偏重轮、筛网和振动架等组成，筛粉机悬挂于弓形铁架上，利用偏重轮转动时不平衡惯性而产生的簸动筛选粉末。操作时，开动电机，带动偏重轮产生高速旋转，同时带动振动架上下振动，药物加到筛网上后，受到两种力作用，产生圆周运动和上下簸动两种运动方式，细粉落下后经筛架落入粉斗，粗粉则留在筛网上。

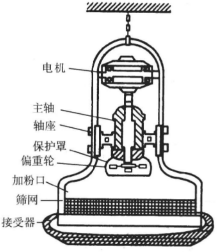


图 5－8　悬挂式偏重筛粉机结构

悬挂式偏重筛粉机的优点是构造简单、体积小、占地面积少、轻便易于移动、效率较高、能有效地防止粉尘飞扬，适用于矿物类药或无显著黏性的药材粉末过筛。

四、过筛中常见问题及防治措施

(一) 筛分粉体的粒径不符合要求

筛分粉体的粒径不符合要求的主要原因是药筛的号数选择不当造成的。一般物料粒径越接近筛孔孔径，则越不易分离，应根据药粉所需细度的要求，选用适宜筛号的药筛。

(二) 过筛困难、效率低

1. 主要原因　①药粉中水分、油脂性或黏性成分含量过高，操作间相对湿度过大，使药粉易粘连成团块，很难通过筛网。②粉体性质包括粒子外形、表面粗糙状态、密度及带电性等均影响粒子顺利通过筛孔。③筛分装置参数包括筛面的倾斜度、振动方式、运动速度、筛网面积、料层厚度及过筛时间等，如果参数不当亦影响过筛效率。

2. 防治措施　①粉末应干燥，过筛时应在干燥条件下进行，必要时进行脱脂处理或加入吸收剂混合后再过筛。②过筛时药筛要不断振动，使粉粒在筛面上滑动、滚动及跳动，使过筛操作顺利进行。同时，筛内装有毛刷，可在过筛时进行搅拌，产生一定的气流，也有助于提高过筛效率，但毛刷不宜与筛面直接接触，以免对粉粒进行挤压，强制通过筛孔，导致筛网的筛线位移，药筛规格发生变化。③控制粉末的运动速度，粉末在筛网上的运动速度不宜过快，这样可使更多的粉末有落入筛孔的机会，但运动速度也不宜过慢，否则也会使过筛的效率降低。④控制粉层厚度，药筛中放入粉末不宜太多，让粉末有足够的余地在较大范围内移动便于过筛，但粉层也不能太薄，否则过筛效率太低。

知识链接：影响过筛效率的因素

影响过筛效率的因素有药物的性质、形状和带电性等。粉粒间摩擦力的大小取决于粉粒的表面状态，表面越粗糙，相互间摩擦力越大，对过筛的影响也越大。粉粒的形状对过筛也有影响，一般晶体药物常碎裂为细小的颗粒，而中草药的粉粒常呈长条形状，故晶体药物较中草药的粉末易通过筛孔。富含纤维或多毛的中草药，因粉粒多呈长形，且易彼此绞合成团，如与质地坚硬的药材共同粉碎，在一定程度上可以克服。此外，某些药物由于摩擦而产生电荷，能使药物吸附在金属网上而堵塞筛孔，可装以接地的导线加以克服。

任务三　混合技术

一、混合的含义与目的

混合是指将两种或多种药物相互交叉分散而达到均匀状态的操作。混合包括固-固、固-液、液-液、气-液等组分的混合。但混合的物料不同、目的不同，则所用的操作方法也不相同。通常固-固粒子的混合称混合，在散剂、胶囊剂、片剂生产中均有应用。液-液、固-液、气-液的混合过程常用搅拌操作来实现，故这类混合过程称搅拌或分散，在液体制剂中比较常见。将大量固体与少量液体混合称捏合，如丸剂的塑制、颗粒剂或片剂中软材的制备等；大量液体与少量固体（包括不溶性液滴）的混合，同时伴随有某些物质的进一步细化、分散的过程，如乳剂、混悬液、软膏剂的制备等，称匀化。

混合是制剂生产中的一个重要操作，其最终目的在于使药物充分混匀，以达到含量均匀，剂量准确，用药安全有效。

二、混合的机制

（一）剪切混合

药物粉粒的不同组分在机械力作用下，其界面间发生剪切作用，若剪切力平行于粉末的交界面时，则不相同的粉层将相互稀释而降低双层之间的分离程度；若剪切力发生在交界面垂直方向上时，也可降低双层间的分离程度而达到混合的目的。剪切混合的效率取决于混合机械和方法（如研磨混合）。

（二）对流混合

药物粉粒靠机械力在混合设备中翻滚或旋转，或靠设备内搅拌器的作用进行着粒子群的较大位移，从一处转移到另一处，经过多次转移使药物在对流作用下达到混合。对流混合的效率取决于所用的混合器的种类与操作方法（如V形翻滚混合筒）。

（三）扩散混合

混合容器内药粉的紊乱运动改变其彼此间的相对位置时，所发生的混合现象称为扩散混合。扩散混合在不同剪切层的界面处发生，由于粉粒间的位置互换，使分离程度降低，达到扩散均匀的混合程度。搅拌可使粉粒间产生运动，达到扩散混合（如搅拌式混合机）。

上述三种混合方式在实际操作过程中并不是独立进行的，而是同时发生的。由于所用混合机械和混合方法等不同，则表现为以其中某一种混合方式为主。

三、混合方法

（一）搅拌混合

搅拌混合是指使用搅拌棒或药刀反复翻动药物，使之混匀。此法简便，但不易混匀，多作初步混合或混合少量药物之用。大量药物则用混合筒或搅拌混合机，混合一定时间，可使药粉混合均匀。

（二）研磨混合

研磨混合是指将各组分药粉置于乳钵中，共同研磨并混合。此法适用于小量尤其是结晶性药物的混合，不宜用于引湿性及爆炸性药物的混合。

（三）过筛混合

过筛混合是指将各组分药粉先初步混合在一起之后，再过一次或几次适宜的药筛使之混合均匀。由于较细、较重的粉粒先通过筛网，故在过筛后应加以适当的搅拌，才能混合均匀。此法适用于相对密度相差不大的大量药物混合。

四、常用混合机械

（一）槽形搅拌混合机

槽形搅拌混合机如图5－9所示，混合机机组通过机械转动，使“～”式搅拌桨旋转，推动物料往复翻动，均匀混合，操作时采用电器控制，可设定混合时间，到时自动停机，从而提高每批物料的混合质量。具有结构紧凑、操作简单、外形美观、占地面积小、清理方便、混合效果好等特点。适用于混合各种药物，为目前我国药厂常用混合设备。

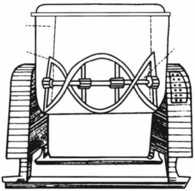


图 5－9　槽形搅拌混合机

（二）锥形双螺旋混合机

锥形双螺旋混合机结构如图 5－10 所示，主要由锥体、螺旋杆、转臂传动系统等组成。操作时，由于双螺旋的自转将药物自下而上提升，形成两股对称的沿臂上升螺旋柱物料流，转臂带动螺旋杆公转，使螺柱形外的药物相应地混入螺柱形药物内，以使锥体内的药物不断地混渗错位，最后由锥形体中心汇合后向下流动，使药物在短时间内即可达到混合均匀。

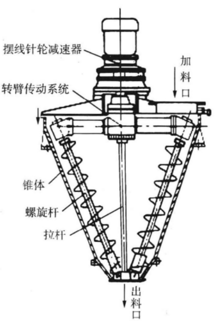


图 5－10　锥形双螺旋混合机结构

双螺旋锥形混合机对混合物料适应性广，对热敏性物料不会产生过热，对颗粒物料不会压裂和磨碎，对相对密度悬殊和粒度不同的物料混合不会产生分层现象。而且具有操作方便、混合效率高、无粉尘、清理方便等特点。

（三）V 形混合机

V 形混合机是把一个圆筒在其与长轴大约呈 45°角处切成两半，然后拼成 V 形，如图 5－11 所示。设备旋转时，可将筒内药物反复地分离与汇合，在较短时间内即能达到混合均匀。V 形混合机以对流混合为主，混合速度快，在旋转混合机中效果最好，适合密度相近的粉粒混合。

（四）三维运动混合机

三维运动混合机由混合容器和机身两部分组成。混合容器是两端锥形的圆筒，筒身被两个带有万向节的轴连接，其中一个轴为主动轴，另一个轴为从动轴。其混合原理是主动轴旋转时，由于两个万向节的夹持，混合容器在空间既有公转又有自转和翻转，作复杂的空间运动，如图 5－12 所示。其特点是混合均匀度大、物料装载系数大，尤其对物料间密

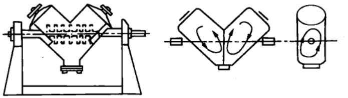


图 5－11　V 形混合机

度、形状、粒径差异较大时混合效果更好，占地面积和空间高度小，上料、出料方便，可实行自动化。

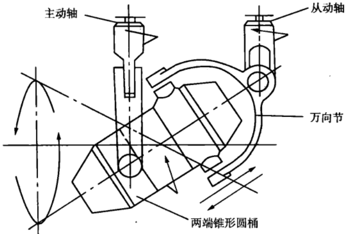


图 5－12　三维运动混合机

五、混合中常见问题及防治措施

（一）混合均匀度不合格

1. 主要原因　①混合各组分的量相差悬殊，不易混匀。②混合各组分的相对密度差异较大，混合时易分层而不易混匀。③中药粉末混合时混合顺序不当，易由于“咬色”导致混合色泽有很大的差异。④混合时间不足，物料没有充分混合导致不均匀。⑤组分的吸附性与带电性。

2. 防治措施　①两种物理状态和粉末粗细相似的药物等量混合时，易混合均匀。若组分相差悬殊时，应采用“等量递增”混合法（常称“配研法”）。如 A≥B 时，先以大组分 A 饱和粉碎机械的表面能，倾出，再加入 B 组分，以小组分 B 为标准，将与 B 等容积的大组分 A 与 B 混合均匀，不断重复此操作，而每次加入的 A 都按 B 的倍量递增，直到 A 与 B 完全混合为止。②混合组分相对密度不同时，需在混合器中先加入相对密度小的组分，后加入相对密度大的组分，以使两种组分间产生相对位移而保证混合均匀。③中药粉末混合时，由于药粉的吸附作用而导致混合后粉末色泽发生变化的现象称为“咬色”，为避免出现“咬色”现象，混合组分的色泽差异较大时，宜在混合器内先加入深色组分，

后加入浅色组分进行混合，这种操作称为“套色”。④控制好混合时间。一般来说，混合时间越长药物越均匀，但实际所需时间应由混合物料量的大小及混合机械的性能来决定，保证混合时间是控制均匀度的一种有效途径。⑤当组分有吸附性与带电性时，应将量大且不易吸附的药粉或辅料垫底，量少且易吸附者后加入。因混合摩擦而带电的粉末在混合时，通常可加少量表面活性剂克服，也可用润滑剂作抗静电剂。

（二）混合物液化或变湿

1. 主要原因　①混合组分产生共熔，使物料变“湿”或液化。②混合操作间相对湿度过大，而物料引湿性较强，物料发生吸湿现象。③混合组分含结晶水或组分间发生相互作用产生水，使物料变湿。

2. 防治措施　①控制操作环境的相对湿度。②处方设计时加入适宜的吸收剂。

将两种或两种以上药物按一定比例混合时，在室温条件下，出现的润湿与液化现象称为共熔现象。一般共熔现象的发生与药物品种及所用比例量有关。混合物润湿或液化的程度，主要取决于混合物的组成及温度条件，组成及温度不同，可能表现出不同的变化，如液化、润湿或仍保持干燥。常见的共熔组分有樟脑、苯酚、麝香草酚、薄荷脑等。

知识链接：混合均匀度的检查

混合的均匀度需要操作者按均匀度检查法及时进行抽样检查进行控制，均匀度检查合格是结束混合操作，进入下一工序的放行标志。

均匀度检查主要指外观均匀度检查（肉眼检查法），其操作方法是：取适量混合好的供试品，置光滑的白纸上，平铺约 5 cm^2，将其表面压平压紧，在光亮处观察，应呈现均匀的色泽，无花纹、无色斑为合格。若有色斑或花纹，则说明尚未混匀，需返工至符合要求为止。

亦可用 10 倍放大镜检查，若见闪烁光亮的部分，说明结晶性药物未粉碎完全，而影响混合均匀性。此法简便易行，但常带有主观性而误差较大。

知识拓展：中药超微粉碎

中药超微粉碎主要是指中药材的细胞级微粉碎，直接将中药材的细胞打碎。由于植物药、动物药的药效成分主要分布于细胞内与细胞间质，以细胞内为主，因此将打破中药材细胞为目的的粉碎作业称为中药的“细胞级微粉碎”；采用细胞级微粉碎方法所获得的中药微粉称为“细胞级中药微粉”；以细胞级中药微粉为基础制出的中药称为“细胞级微粉中药”，简称“微粉中药”。

细胞级中药超微粉碎是指以生物细胞破壁为目的的粉碎作业，它不以粉碎细度为目的，而是追求细胞的破壁率。虽然细胞的破壁率越高，药材的细度越细。但细度作为一种宏观检测指标，无法表达药材的真实性状。通过超微粉碎，能将原生材料的中心粒径从传统工艺的 150～200 目提高到 300 目以上，对于一般药材，在该细度条件下的细胞破壁率大于 95%。细胞经破壁后细胞内的有效成分充分暴露出来，药物的释放速度及释放量会大幅提高。药材粒子经细胞级中药超微粉碎后，显微镜下观察仅有极少量完整细胞存在。

超微粉碎技术是一种将固体物质粉碎成直径小于 10 μm（即 300 目以上）粉体的高科技工业技术，具有速度快、时间短、粒径细、分布均匀、节省原料等特点。对于灵芝、鹿茸、珍珠、羚羊角、冬虫夏草等珍贵中药材，均可通过超微粉碎直接制成中

药口服散剂、胶囊剂、微囊等，还可以将某些药材超微粉碎后直接与基质混合制备成外用透皮吸收制剂或混悬药剂。

思考题

1. 干法粉碎与湿法粉碎的适用范围与粉碎特点是什么？
2. 何谓串油、串料、蒸罐？各适应哪些物料的处理？
3. 低温粉碎的适用范围与特点是什么？
4. 万能粉碎机、球磨机、流能磨的适用范围与粉碎特点是什么？
5. 过筛的目的是什么？粉末粗细可用哪些方法表示？
6. 混合的方法有哪些？常用几种混合设备各自适用范围是什么？

（杨红宁）

项目六　中药浸提技术

教学目标

1. 能力目标：

熟练掌握常用的浸提操作技能；会根据浸提液的性质选择不同的纯化方法，会固-液分离操作。

2. 知识目标：

能掌握常用浸提技术的操作工艺、适用范围与操作注意事项；熟悉浸提的原理及影响浸提的因素、固体与液体的分离技术、水提醇沉法与醇提水沉法的原理及精制技术；了解药材成分与疗效的关系、新型浸提技术、常用浸提技术所用的设备等。

任务一　基础知识

一、药材成分与疗效的关系

（一）有效成分与有效部位

药材来源于植物、动物和矿物，但其中大部分为植物药材，每一种药材都含有多种化学成分。如金银花，含有机酸、挥发油、微量元素、黄酮类化合物，这些化学成分具有一定的生理活性或疗效，能够起到治疗疾病的作用，这类化学成分被称为有效成分或有效部位。有效成分一般指化学上的单体化合物，能够用分子式和结构式表示，并具有一定的物理常数，如生物碱、苷、挥发油、微量元素、有机酸等；有效部位是指多种化学成分的混合物，它在药理和临床上能够代表或部分代表原药材的疗效，如总生物碱、总苷、总黄酮、总挥发油等。因为药材的成分复杂，若单以有效成分来说明药材的多功效及其综合作用是不够的，用有效部位描述中药化学成分，有利于发挥其综合效能，符合中医用药特点，如麻黄的浸出液中包含中药麻黄的有效部位，其中含有三种不同的有效成分，一种是止咳平喘的麻黄碱，另一种是可以解表退烧的挥发油，还有一种为利尿的伪麻黄碱，麻黄浸出液中一般包含这三种药理作用，既有止咳平喘作用，又有解表退烧作用，还有利尿作用。

（二）辅助成分

药材中还有一些化学成分如皂苷、鞣质、蛋白质等，本身没有特殊的生理活性，但能

辅助有效成分发挥疗效，或有利于有效成分的浸出或增强制剂的稳定性，这类化学成分称为辅助成分，如洋地黄中的皂苷可以帮助洋地黄毒苷溶解和促进其吸收；麦角中的蛋白成分如组胺、酪胺以及乙酰胆碱等能增强麦角生物碱的缩宫作用等。

（三）无效成分和组织物质

在药材中还存在另外一些化学成分，如脂肪、淀粉、糖类、酶、树脂、黏液质、叶绿素、果胶、无机盐等，它们无生理活性，不起药效，有的甚至还会影响浸出效能及制剂的稳定性、外观、药效，被称为无效成分。构成药材细胞或其不溶性物质如纤维素、石细胞、栓皮等，被称为组织物质。

（四）药用成分与无效成分的关系

在浸出工艺中，有效成分或有效部位、辅助成分统称为药用成分，是浸出的主要对象，而无效成分及组织物质则应尽量使之不含于制剂中。应当指出，“药用成分”和“无效成分”的概念是相对而不是绝对的，应当根据医疗需要和实际药效来定。例如鞣质，在许多液体制剂中是影响澄明度的无效成分，制备时应当尽量除去，而用于收涩固敛的五倍子、没食子及地榆中的鞣质，则是有效成分；大黄中的鞣质能起到缓和大黄峻下作用的效果，它在大黄中可作为辅助成分；多糖或蛋白质过去认为是无效成分应除去，而现代研究证明，用于中期引产的天花粉毒蛋白质，是引产的有效成分；用于抗肿瘤的猪苓多糖是猪苓中的有效成分；金龙胆草含有的树脂有镇咳平喘效用。因此在进行药材成分的浸出时，应当坚持科学实践，根据用药的治疗目的，分清药用成分与无效成分，尽可能完全地将药用成分浸出，满足医疗临床的需要。

二、浸出溶媒

在药材成分的浸出过程中，浸出溶媒起着极其重要的作用。同一种药材用不同的溶媒浸出可以得到成分不同的浸出液。例如，用冷水浸渍番泻叶其浸出液主要含蒽醌类衍生物，与传统方法以沸水泡药所起泻热导滞功效相同，这是因为冷水和沸水都可将番泻叶中的泻下成分蒽醌浸出；而当用 90％～95％的乙醇浸渍时，浸出液中主要含树脂、叶绿素等无效成分，而含泻下的蒽醌类成分则非常少，该浸出液的泻下作用极弱或消失。所以，浸出溶媒的正确选择直接影响制剂的安全、有效与稳定。

（一）浸出溶媒的要求

选择浸出溶媒时应考虑下列基本要求：①能最大限度地溶解和浸出药用成分，最低限度地浸出无效成分和有害物质。②不与药用成分发生不应有的化学反应，亦不影响其稳定性、药效和质量控制。③没有或少有生理作用。④具有适宜的物理性质，如比热小、沸点低、黏度小、不易燃烧。⑤来源广泛、价格低廉。

（二）常用浸出溶媒

1. 水　水是一种常用的浸出溶媒。由于极性大，它可与乙醇、甘油等其他极性溶媒相混溶。药材中的极性成分大多能溶于水，如生物碱类、盐类、苷类、有机酸、糖类、苦味质、多糖类（果胶、黏液质、淀粉等）、酶类等。由于中药成分复杂，有些成分还可能出现相互间的“助溶”作用，使本来在水中不溶或难溶成分在用水作浸出溶媒时被溶出。

水用作浸出溶媒具有溶解范围广、极性大、廉价易得、无药理作用、使用安全等优点。但它对药用成分的选择性差，浸出液含杂质较多，导致过滤困难、成品色泽不佳、容

易生霉、不利于贮存等；有些药用成分还可能在水的存在下会引起水解或分解等（如苷类）。

2. 乙醇　乙醇是仅次于水的常用浸出溶媒。与水相比较，具有选择性较强，能溶解极性较大的药用成分如生物碱类、盐类、苷类、糖类、苦味质等，也能溶解生物碱、挥发油、树脂、内酯、芳烃及少量脂肪油等极性较小的药用成分。

乙醇能与水按任意比例进行混合。乙醇的浓度越高，极性越小；相反，浓度越低，极性越大，因此药剂生产中经常利用不同浓度的乙醇有选择性地浸出所需要的药用成分。通常选用20％～35％的乙醇用于蒽醌及苷、苦味质等水溶性成分的浸出；选用60％～70％的乙醇用于强心苷、酯类、鞣质等成分的浸出；用70％～80％的乙醇对部分游离生物碱及其盐类等进行浸出；还可用90％～95％的乙醇对挥发油、油树脂、叶绿素等极性较小的成分进行浸出。除此之外，当乙醇的浓度达到20％以上时即有显著的防腐作用；当浓度达到40％以上时，可以延缓酯类、苷类等水解作用的发生。

乙醇有一定的生理活性，价格较贵，易挥发、燃烧，在生产时应注意安全防护。制剂生产中所使用的乙醇应符合药用乙醇的质量标准。

3. 酒　酒性味甘、辛、大热，具有通血脉、行药势、散风寒、矫臭矫味的作用，它也是一种良好的浸出溶剂，主要用于酒剂的制备。因药酒中含醇量较大，小儿、孕妇、心脏病及高血压患者不宜服用。

浸出所用的酒一般选用黄酒和白酒。黄酒直接由粮食（米）和曲酿制而成，其含醇量为12％～15％（mL/mL），含乙醇、糖类、酸类及矿物质等成分，相对密度为0.98，为淡黄色澄明液体，有特异的醇香气，制剂中多用黄酒制备滋补性药酒和作矫味剂；白酒含醇量在50％～70％（mL/mL），主要含乙醇、酯、醛、酚类等成分，相对密度0.82～0.92，为无色液体，有特异醇香味，并有较强的刺激性，制剂生产中多用白酒制备祛风活血、止痛散瘀的药酒。

4. 其他　其他有机溶剂如乙醚、石油醚、氯仿、苯等，因生理活性较强，对人体的毒害作用大，故在中药药剂生产中很少用作浸出溶剂，一般仅用于某些有效成分的纯化精制。

此外，丙酮、乙酸乙酯、正丁醇也是比较常用的有机溶媒。丙酮是良好的脱脂脱水剂，具有防腐作用，但易于挥发和燃烧，并有一定毒性，若选用丙酮作浸出溶媒时应从药剂中除尽。

（三）浸出辅助剂

浸出操作中，为了提高浸出效率，增加药用成分的溶解度和稳定性，除去或减少浸出液杂质，在浸出溶媒中加入的一些物质称为浸出辅助剂。常用的浸出辅助剂有酸、碱及表面活性剂等。在中药药剂生产中一般只用于单味药材的浸出，对复方制剂的浸出较少应用。

1. 酸　酸作为浸出辅助剂的目的在于促进生物碱的浸出，并且对很多生物碱有稳定作用，同时还能使部分杂质沉淀，除去酸不溶性杂质等。应用酸作浸出辅助剂时其酸的用量不宜过多，否则会引起药用成分的水解或其他不良的作用；加酸时最好是将其一次加入到开始浸出的部分浸出溶剂中，这样能较好地控制用量，当酸化浸出溶媒用完后，只需使用纯溶媒即可顺利完成浸出操作，例如在进行黄连流浸膏的制备中就是在最初的部分溶媒

中加入0.1%枸橼酸，这样可提高成品中的小檗碱含量，增加其稳定性。

常用的酸有盐酸、硫酸、醋酸、酒石酸、枸橼酸等。

2. 碱　药材中含有皂苷、有机酸、黄酮、蒽醌、内酯、酚类等成分浸出时，加碱可以提高浸出效率，增加药用成分的稳定性，同时还可以除去碱不溶性杂质。例如在制备远志流浸膏时加入微量氨水可以抑制酸性皂苷的水解，减少混浊或沉淀现象的发生，提高成品的稳定性。

常用的碱有氨水、碳酸钙、碳酸钠、氢氧化钙、氢氧化钠等，以氨水最为常用。碳酸钙为可溶性的碱化剂，使用时较安全，且能除去如鞣质、有机酸、树脂、色素等杂质，故在浸出生物碱或皂苷时常加以利用。

3. 表面活性剂　表面活性剂的使用能增加药材的润湿性而提高浸出溶剂的浸出效率。通常选用非离子型表面活性剂，如利用水提醇沉法浸提黄芩苷时酌加聚山梨酯-80能提高收率。

使用表面活性剂作浸出辅助溶剂时应注意浸出液的杂质较多，对生产工艺、制剂的稳定性及疗效均有一定的影响，尚待进一步研究。

三、浸出原理

浸出是指用适宜的溶媒和方法将药用成分从药材中提出的操作过程，用于浸出的溶媒称为浸出溶剂或浸出溶媒；浸出后得到的溶液称浸出液；用浸出法制得的制剂称为浸出制剂。浸出制剂可以直接用于临床，也可作为其他制剂的原料。

浸出过程是指溶媒（或溶剂）进入药材细胞组织将其药用成分溶解后形成浸出液的全部过程。它的实质就是溶质由药材固相转移到液相（溶媒）中的传质过程。浸出过程不是简单的溶解作用，一般需经过下列几个阶段。

（一）浸润与渗透阶段

用于浸出的药材多数为干燥品，其细胞干涸，药用成分一般在细胞组织内呈结晶或无定形状态存在。浸出前药材应进行适当粉碎，浸出时，溶媒首先将药材的表面润湿，再通过毛细管或细胞间隙逐渐渗入到药材细胞组织中。药材能否被润湿，取决于药材粉粒与溶媒二者之间的界面情况。如果药材与溶媒之间的附着力大于溶媒分子间的内聚力则药材易被润湿；反之，如果溶媒的内聚力大于药材与溶媒之间的附着力，则药材不易被润湿。

在制剂生产上可加入适量的表面活性剂或强力搅拌等降低或破坏界面张力达到润湿的目的。

浸出溶媒与粉粒具有亲和力才能附着和渗入粉粒中。大多数药材组织中的组成物质均带有极性基团，如蛋白质、糖类、淀粉、果胶、纤维素等，极性溶媒如水、乙醇等与之有较强的亲和力，易通过细胞壁进入药材内部将其润湿；而非极性溶媒如石油醚、乙醚等则不易渗入药材内部而较难湿润。因此，当用非极性溶媒进行浸出时，应将药材充分干燥，避免水分阻止非极性溶媒进入药材组织。用极性溶媒浸出时，如果药材中含油脂较多时则应先脱脂。

药材浸润、渗透过程的速度与溶媒性质，药材表面状态，药材粉碎程度，药材内毛细管状态、大小、分布，浸润时的温度及压力等因素有关。生产中应结合具体情况，选择适当的条件及措施，有利于加速浸润过程。

（二）解吸与溶解阶段

溶媒进入细胞组织后，可溶性成分逐渐溶解，胶性物质由于胶溶作用亦转入溶液中或膨胀生成凝胶。随着可溶性成分的溶解和胶溶，浸出液的浓度逐渐增大，渗透压提高，溶媒继续向细胞内透入，部分细胞壁膨胀破裂，为已溶解的成分向外扩散创造了有利条件。

细胞内的各种成分并非各自独立存在，而是相互之间以一定的亲和力互相吸附。当溶媒渗入药材时，溶媒必须首先解除这种吸附作用（这一过程即为解吸），才可使药用成分以分子、离子或胶体粒子等形式或状态分散于溶媒中（这一过程即为溶解）。药用成分能否被溶解，取决于药用成分的结构和溶媒的性质，通常遵循"相似相溶"的规律。

解吸与溶解的快慢主要取决于溶媒对药用成分的亲和力大小。因此，选择适当的溶媒对于加快这一过程十分重要。此外，加热浸出或在溶媒中加入酸、碱、甘油及表面活性剂有助于药用成分的解吸与溶解。

（三）扩散与置换阶段

当浸出溶媒溶解可溶性成分后在细胞内形成浓溶液而具有较高的渗透压，从而形成扩散点，不断地向周围扩散其溶解的成分以平衡其渗透压，这是浸出的动力。

扩散是浸出过程的关键阶段，扩散的速度决定浸出的快慢。在进行药材浸出工艺设计时，用浸出溶媒或稀浸出液随时置换药材周围的浓浸出液，应力求创造出最大的浓度差，以求取得最佳的浸出效果。如在浸渍法中，搅拌、药材粉粒悬于溶媒上部；渗漉法中浸出溶媒或稀溶液缓缓从上向下流，上部浸出溶媒浓度最低，底部流出液为浓溶液，形成了最大的浓度差，获得最好的浸出效果，达到浸出完全的目的。

四、影响浸出的因素

药用成分的浸出过程是由浸润、渗透、解吸、溶解、扩散、置换等几个相互联系的阶段综合组成的。药用成分的浸出量及浸出效率，除与选用的溶媒有关外，还与下列因素有关：

（一）药材的粉碎程度

一般认为，药材粉碎得愈细，其扩散面积愈大，愈有利于药材成分的浸出。但实践证明，药材粉碎过细并不能提高浸出的效率，因为过度粉碎常致大量细胞破裂，使浸出过程变为"洗涤浸取"为主，细胞内不溶性高分子物质被大量洗出，增加成品的杂质，增大浸出液的黏度而影响扩散速度，并造成过滤困难，产品混浊；若用渗漉法进行浸出时，可造成溶剂流通不畅或引起堵塞。

药材的粉碎程度要视药材本身的性质、所用浸出溶媒及浸出方法决定。如叶、花、草等质地疏松的药材，粉碎度应小些；而根、茎类等质地坚硬的药材，则粉碎度宜大些。

（二）浸出温度

温度升高，有利于药材组织的软化，增加可溶性成分的溶解度和扩散速度，同时温度升高可使蛋白质凝固、浸出液的黏度降低，而且高温还能杀灭微生物，使酶失去活性，有利于浸出制剂的稳定。升高浸出温度，固-液两相相对运动速度增高，能使扩散边界层变薄或边界层更新加快，有利于加速浸出过程。但浸出温度升高会使易挥发性成分挥发损失、某些不耐热成分破坏失效，还能使无效成分的浸出量增加，产生沉淀而影响浸出质量。因此在浸出时一般药材的浸出温度以保持在溶媒沸点温度下或接近沸点温度为宜，通

常将浸出温度控制在不破坏药用成分的范围内。

（三）浸出时间

浸出时间与浸出量成正比，但当扩散达到平衡即使再延长时间也不会增加药用成分的浸出量，反而是时间延长，无效成分的浸出量增多，且会增加某些药用成分（如苷类）被酶解或水解而破坏的可能性，影响制剂质量。若以水为溶剂，长时间的浸出还会造成浸出液的生霉、腐败和变质。所以，浸出时间应根据具体药材的性质、浸出溶媒、浸出方法等来确定，不宜太长。

（四）浓度梯度

浓度梯度是指药材粉粒细胞内的浓溶液与其外面周围稀浸出液之间的浓度差。浓度梯度与扩散物质量成正比，即浓度梯度越大，扩散速度越快，扩散的物质量越多。当浓度梯度为零时，扩散停止。在浸出操作中，浓度梯度是影响浸出的主要因素，浓度梯度所致的渗透压差是浸出发生扩散作用的主要动力。因此，在浸出过程中，应尽可能地保证最大的浓度梯度，以加速浸出。可采用更新溶媒或利用流动的溶媒来保持最大浓度梯度。

（五）浸出溶媒

浸出溶媒的溶解性能、质量以及某些理化性质对药材成分的影响较大。应根据浸出成分的溶解性能选择适当的溶媒。如水和醇是药材成分浸出中最常用的溶媒，当水中的 Ca^{2+}、Mg^{2+} 过多时（硬水），能影响药材成分的浸出，若水中的含钙量大于 13.5×10^{-6} 时，能与药材中的生物碱、苷类、有机酸等起化学反应而呈色或产生沉淀。当水中重金属含量高时，将影响酚类等药用成分的浸出效果及一些成分的稳定性，并可导致产品重金属含量超限。因此，一般采用纯化水最为适宜。但根据生产实际，洗涤、煎煮等因为用水量很大，应保证在不影响制剂质量的前提下选用符合卫生标准的饮用水。

（六）浸出压力

提高浸出压力可加速溶媒对药材的浸润与渗透过程，使药材组织内部更快地充满溶媒，并形成浓浸出液，使发生溶质扩散过程所需的时间缩短。同时，在加压条件下细胞破裂，亦有利于浸出成分的扩散。若药材组织内部充满溶媒后，加大压力对扩散速度则没有影响。对组织松软的药材、容易浸润的药材，加压对浸出影响也不显著。

（七）新技术的应用

随着科学技术的迅速发展，新技术的不断推广应用，不仅加快了浸出过程，还提高了浸出效果和制剂质量。如用胶体磨浸出曼陀罗中的生物碱以制备酊剂，仅用几分钟即可完成浸出；利用超声波浸出颠茄叶中的生物碱，使原来渗漉法需要的时间从 48 h 缩短至 3 h。超声波浸取药材成分，可大大加速溶媒分子和药材成分分子的运动或振动，缩短溶媒的渗透过程和增加溶质的扩散系数，从而提高浸出效果。此外，半仿生提取、超临界萃取、电磁振动下浸提、脉冲浸提等浸提技术也都有较好的浸出效果。

任务二 浸提技术

药材成分浸出的常用方法有煎煮技术、浸渍技术、渗漉技术、回流技术、水蒸气蒸馏技术等。近年来超临界 CO_2 萃取技术、半仿生提取技术以及超声波提取技术等用于药材

成分的提取研究很多，并已在生产中试用。在进行浸出技术的选择中，应尽量根据药物的性质、溶媒性质、剂型要求与生产实际等综合考虑。

一、煎煮技术

（一）煎煮技术概述

煎煮技术系将药材以水为溶媒，经加热煮沸取其煎煮液，将药用成分浸提出来的操作技术，又称水煮法或水提法。它是最早使用的一种简易浸出方法。本法具有溶媒价廉易得、操作简单易行，在沸点状态下浸出，能浸出大部分药用成分等优点；但对热不稳定的成分或易水解、酶解的成分或挥发性成分在煎煮过程中易被破坏或挥散，同时浸出液中杂质含量较多。所以本法适用于药用成分溶于水且对热稳定、不易挥发成分以及药用成分不明确的药材的浸出。

（二）操作工艺

1. 操作工艺流程

配料 —药材炮制合格 / 加冷水浸泡→ 煎煮 —每次煎煮 0.5～2 h（过滤） / 2～3 次→ 滤液 —合并，静置→ 浸出液

2. 操作方法

（1）配料：按照处方要求将所需药材进行加工炮制，切成饮片或粉碎成碎块，准确称量配齐，备用。

（2）煎煮：将药材饮片先用清水快速冲洗洁净，再放入适宜的煎煮容器中，加冷水淹过药材面，浸泡 20～60 min，使药材充分膨胀后加热至沸，保持微沸，0.5～2 h 后用筛或纱布分离煎出液，滤液保存，药渣再加水反复煎煮 1～2 次，或至煎出液味淡为止。

（3）浸出液：将几次煎煮液合并，静置，过滤即得。

3. 操作中的注意事项

（1）药材：所用药材必须符合《中国药典》（2010 年版）一部有关规定，药材应加工成饮片，因为饮片具有“细而不粉”的特点，使浸出液中的杂质含量减少。

（2）水：水的质量对煎出液的质量有一定的影响。煎药所用的水应是经过处理的饮用水，水中的杂质及离子应越少越好，有条件的生产企业可用纯化水。水的用量应视药材的性质决定，第一煎的用水量一般为 8～10 倍，第二煎为 6～8 倍，若质地坚硬的药材可适当少些，而质地疏松的药材可适当增加用水量。具体的用水量还要根据煎煮时间、所用设备等因素综合考虑。

（3）加冷水浸泡：加热前应先用冷水将药材饮片浸泡一段时间，使药材组织充分软化膨胀，以利于溶媒的渗透及药用成分的浸出。由于药材中根、茎、叶、花、果实等的不同，浸泡的时间有一定差异，实验证明，除极难浸透的质地坚硬的饮片外，82 种药材饮片的平均浸透时间为 77 min，因此，一般药材的浸泡时间不宜少于 20～60 min。但含苷类等易水解药用成分的药材（黄芩、洋地黄、杏仁）不宜用冷水浸泡。

（4）煎煮容器：小量生产可用陶制容器或沙锅，大量生产选用不锈钢制容器或搪瓷制容器，一般不宜用铜、铁制容器，因为铜、铁离子会影响药材中某些药用成分的浸出，还能与药材中的鞣质等成分生成鞣质金属（铜绿、铁绿），既影响药用成分的浸出，还会使浸出液的质量降低。

(5) 煎煮火候：即煎煮药物的火力大小，俗称“火候”。要求是用大火（武火）加热至沸，小火（文火）加热保持微沸。火力太大，易引起水分大量蒸发，不仅影响药用成分的浸出，而且还容易引起焦煳；火力太小，浸出温度太低，药用成分也不易浸出，同样影响浸出效果。

(6) 煎煮时间：通常根据药材的性质、数量、煎煮次数确定。时间太长，杂质煎出量增多，挥发性成分挥发损失；时间太短，又不能使药用成分充分浸出，一般煎煮时间为1～2 h，煎煮2～3次。若质地坚硬、成分难以煎出、有毒的药材或投料量较大，第一煎时则可适当延长煎煮时间；若质地松软、清解剂、芳香类、药用成分受热易破坏的药材或投料量较小，第二煎时则煎煮时间可短些。

4. 设备　用于煎煮药材的设备较多，一般根据煎煮药材的数量选用适当的设备。目前制药生产中常用敞口可倾式夹层锅、强制循环煮料罐、多功能提取罐等。

(1) 敞口可倾式夹层锅：内壁为不锈钢或搪瓷，靠夹层加热，适用于少量药材煎煮和化膏时（如溶化稠浸膏）使用。由于该设备是敞口操作，水分挥发量大，易受外界污染，使用时应注意。

(2) 强制循环煮料罐：该设备是在煎煮过程中不断将一定温度的水浸液从罐体的出液口流出，再经水泵打回罐体，使浸出液始终处于循环之中，保持浸出液与药材细胞内的药用成分存在一定的浓度差，使浸出更加迅速完全。强制循环煎煮不适于含黏性较大成分和淀粉较多的药材。

(3) 多功能提取罐：如图6－1所示，为目前中药生产普遍采用的一种可调节压力、温度的密闭间歇式提取或蒸馏等多功能设备。可以在常压、减压、加压条件下进行中药的煎煮、浸渍、渗漉、回流、水蒸气蒸馏，还可以回收有机溶媒。具有操作方便、生产效率高、节约能源、适应范围广及能实现机械化、自动化生产，大大减轻劳动强度，利于流水线生产的特点。

二、浸渍技术

(一) 浸渍技术概述

浸渍技术系指将药材置密闭容器内，以适量溶媒，在一定温度条件下浸泡至规定时间，使药用成分浸出的操作方法。本法的特点：①操作简单易行；②浸出液的澄明度好；③浸出效果较差，溶媒用量大及操作时间长等。

浸渍技术适用于：①遇热易破坏、芳香性药材；②黏性、无组织结构的药材（如乳香、没药）；③新鲜和易膨胀的药材（如鲜石斛、叶类等）。不适用于贵重药材、毒性药材及药用成分含量较低的药材。

(二) 操作工艺

1. 操作工艺流程　配料──→粉碎──→浸渍──→分离、压榨──→浸出液。

2. 操作方法

(1) 配料：按照处方要求将所需药材进行加工炮制，准确称量配齐，备用。

(2) 粉碎：将药材制成碎块或粉碎成粗粉。

(3) 浸渍：将药材加一定量的溶媒在规定温度下进行浸泡，根据浸泡的温度和浸渍次数可分为冷浸渍技术、热浸渍技术、重浸渍技术。

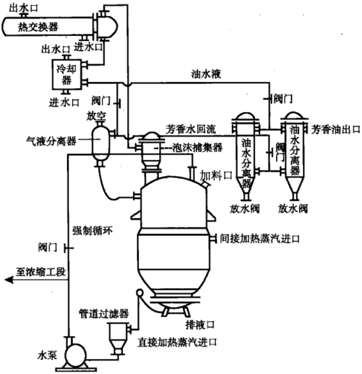


图 6－1 多功能提取罐

1）冷浸渍技术：即在室温条件下进行的浸渍操作，又称常温浸渍法。一般在室温下浸渍 3～5 d 或至规定时间，经常振摇或搅拌。本法不用加热，特别适用于不耐热、含挥发性以及含黏性物质的药材，所制成品澄明度较好。常用于酊剂、酒剂的制备。

2）热浸渍技术：药材在密闭容器内，通过水浴或蒸汽加热（须低于溶媒沸点，高于室温）进行的浸渍操作。根据选用的溶媒不同，浸渍的温度也不同。以水为溶媒，通常在 60～80 ℃温度下浸渍；若以乙醇为溶媒，一般在 40～60 ℃温度下浸渍。热浸渍技术由于是在加热条件下进行操作的，可以大大缩短浸渍时间，提高生产效率，并使药用成分浸出完全；但因温度升高，杂质的溶出增加，导致冷后沉淀析出，澄明度较冷浸渍技术差。含对热不稳定成分的药材不能采用此法。热浸渍技术多用于酒剂的制备。

3）重浸渍技术：又称多次浸渍技术。由于药材经一次浸渍后，药渣中还残留有部分浸出液而造成药用成分的损失。为了提高浸出效果，减少药用成分的损失，可采用多次浸渍技术。该技术属于多级浸出工艺，操作时将一定量的溶媒分为几份，先用其中一份浸渍药材，药渣再用第二份溶媒进行浸渍，如此重复 2～3 次，最后将各份浸渍液合并。此法操作麻烦、费工时。

（4）压榨：浸渍技术中，药渣所吸附的药液浓度与浸出液相同，浸出液的浓度愈高，药渣吸附所引起的药用成分损失就愈大。除利用重浸渍技术可以减少浸出成分的损失外，应通过压榨机来提高浸出效率。将药渣压榨液与滤液合并，静置，滤过后使用。

3. 操作中的注意事项

(1) 药材：所用药材必须符合《中国药典》（2010 年版）有关规定，按处方要求炮制合格。根据溶媒性质及药材性质粉碎至碎块或粗粉。

(2) 溶媒：浸渍溶媒多用乙醇，也可以用水、酸水、氨水。由于水不具挥发性，且无防腐作用，故用水作浸出溶媒时应采用热浸技术。溶媒的用量按处方规定应用，若处方无规定者，一般用药材量的 10 倍左右，可根据药材性质适当加减。

(3) 容器：应选用化学稳定性好的材料，并有密封盖的容器，如带搅拌、夹层更好。常用搪瓷、陶瓷或不锈钢等制成。

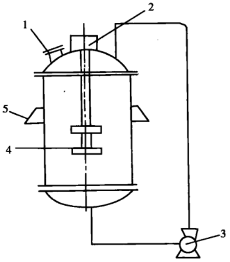


图 6－2　冷循环浸渍罐

1. 加料口　2. 汽缸　3. 离心泵　4. 伸缩杆　5. 支座

4. 设备　凡用于煎煮的设备均可用于浸渍，如多功能提取罐等。如图 6－2 所示为单纯用于浸渍的冷循环浸渍罐简图。

三、渗漉技术

（一）渗漉技术概述

渗漉技术系指将适宜的药材粉末装于渗漉装置中，不断在药粉上添加浸出溶媒使其渗过药粉，自下部流出口收集浸出液的操作技术。此技术为一种动态浸出技术，所得到的浸出液称为渗漉液。

当溶媒渗过药粉时，由于浸出液的相对密度大而向下移动，上层的溶媒则置换浸出液而形成了良好的浓度梯度，使扩散能更好地自动连续进行。溶媒的用量较浸渍技术少，浸出效果优于浸渍技术。

本技术适用于药用成分含量较低、药用成分不耐热或易挥发的药材，有毒或贵重药材及高浓度浸出制剂的制备。膨胀性较大的药材如树脂类松香、芦荟、乳香、没药等不宜用此技术。

（二）操作工艺

1. 操作流程　配料──→粉碎──→湿润──→装筒──→浸渍──→渗漉──→渗漉液。

2. 操作方法

(1) 配料：按照处方要求将所需药材进行加工炮制，准确称量配齐，备用。

(2) 粉碎：将药材粉碎成粗粉或中粉，分出粗细粉，分别放置。

(3) 湿润：将药材粗细粉分别放入有盖容器内，加入药材量的 60%～100% 的溶媒，混合均匀，密闭放置 15 min 至数小时，使药粉充分膨胀。

(4) 装筒：在筒（或罐）的底部先做一个假底，分别将已湿润膨胀后的粗细粉，分数次装填入筒（或罐）中，先装粗粉，再填细粉。每次装入药粉后应将其压平、压匀，使松

紧适度，药粉装填完毕应在药面上加适当的重物，防止加入溶媒后药材粉末漂浮影响渗漉。

（5）加溶媒浸渍：药粉装好后先将下部出口处打开，自药面上加入溶媒，待出口处流出液不再出现气泡时关闭出口。继续添加溶媒至高出药材液面数厘米，加盖放置48～72 h，使溶媒充分进行渗透和扩散。

（6）渗漉：浸渍至规定时间后即可打开出口进行渗漉，其渗漉速度应符合各制剂项下的规定。渗漉速度分为慢漉和快漉两种，慢漉为1～3 mL/（kg·min），快漉为3～5 mL/（kg·min）。

（7）漉液的收集与处理：因制剂的种类不同，漉液的收集和处理方法是不同的。制备流浸膏剂，先收集药材85%的初漉液另器保存，续漉液低温浓缩后，与初漉液合并，取上清液分装；制备浸膏剂，应将全部渗漉液低温浓缩至稠膏状，加稀释剂或继续浓缩至规定标准；制备酊剂、酒剂时，待规定溶媒全部用完或漉液量达欲制备量的3/4时即停止渗漉，压榨残渣，压出液与漉液合并，滤过，添加适量乙醇或白酒至规定浓度和体积后，静置，滤过即得。

3. 操作中的注意事项

（1）药材粉碎度的选择：药材粉碎度必须适宜。过细，容易堵塞孔隙，妨碍溶媒通过，形成"塌缸"；过粗，溶媒流动太快，药用成分浸出不完全，影响浸出效率。一般药材以粉碎成粗粉或中粉为宜。

（2）药粉应充分润湿：药粉在装筒（罐）前应先用浸出液溶媒润湿，并应放置足够的时间使其充分膨胀，避免在装筒（罐）后药粉膨胀形成堵塞，影响渗漉操作的进行。

（3）装筒（罐）的质量：装筒（罐）时应分次投入、层层压平、压力均匀（松紧适度）、不超过筒（罐）的2/3。装量不宜太多，以留下一定的空间存放溶媒，使渗漉得以连续，也便于操作。

（4）排除气泡：粉末间隙存在有一定的空气，在加入溶媒时若未将空气排除，溶媒加入后就会产生气泡，该气泡会使已装好的粉层破坏，造成空隙，溶媒则沿气泡形成的空隙流出，造成浸出不完全。所以加溶媒时应注意将出口处打开，使空气随流出液排出，待流出液不含气泡时再将出口关闭。

（5）溶媒的添加：在整个渗漉过程中，自加溶媒后至渗漉结束之前，应始终保持溶媒高于药面，以防止药粉层干涸开裂，若此时加入溶媒，则会出现溶媒从开裂的裂隙间流过而使浸出不完全。如果采用图6-3所示的连续渗漉装置，可避免药粉层的干涸现象发生。

（6）渗漉用溶媒：最常用的是各种浓度的乙醇或白酒，其次为酸水、碱水，不宜使用挥发性很强的溶媒进行渗漉，因为散失量太大。也不宜用水作渗漉溶媒，因为水不具备防腐性能。溶媒用量一般为药材量的6～8倍。

（7）渗漉速度：渗漉速度应根据药材性质按《中国药典》（2010年版）一部要求选择。若太快，则药用成分来不及浸出和扩散，导致药液浓度过低；太慢则影响设备利用率和产量。生产实践中也有按每小时流出量为渗漉器被利用容积的1/48～1/24来选择的。

4. 设备

（1）渗漉筒：实验室所用的各种渗漉筒多由陶瓷、玻璃、搪瓷及不锈钢等材料制成，形状有圆锥形、圆柱形两种。易膨胀的药粉选用圆锥形，不易膨胀的药粉则选用圆柱形

筒。选用溶媒不同，渗漉筒的形状选择也不同。如以酸或氨水为溶媒进行渗漉，因易使药材膨胀，故应采用圆锥形渗漉筒；而以乙醇或白酒为溶媒时，因药材不易膨胀，宜采用圆柱形筒。

（2）渗漉罐：工业生产应用多功能提取罐或渗漉罐，渗漉罐如图 6－4 所示。罐体由不锈钢制成，内放经润湿待渗漉药材粗粉，渗漉用溶媒用泵打入高位槽中，通过管道与阀门加入罐体中，渗漉液由下口流出收集到密闭的不锈钢接收罐中。当渗漉完毕后，在夹层中通入蒸汽使药渣中残留的乙醇蒸发，经冷凝器回收乙醇入溶媒回收罐中，达到降低成本及减少溶媒损耗的目的。

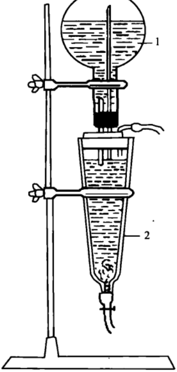


图 6－3　连续渗漉装置

1. 溶媒　2. 渗漉筒

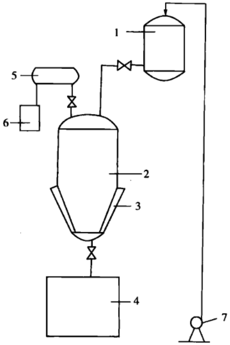


图 6－4　渗漉罐

1. 高位槽　2. 罐体　3. 夹套　4. 接收罐
5. 冷凝器　6. 溶液回收罐　7. 离心泵

（三）其他渗漉技术

1. 重渗漉技术　重渗漉技术是将浸出液重复用作新药粉的溶媒进行多次渗漉的浸提技术。由于多次进行渗漉，溶媒通过的粉柱长度为各次渗漉柱高度的总和，所以此技术能提高浸出液的含药浓度，从而达到提高浸出效率目的。

具体操作方法：渗漉 1 000 g 药粉，可将其分为 500 g、300 g、200 g 3 份，分别装于 3 个渗漉筒内，并将 3 个渗漉筒串联排列，如图 6－5 所示。先用溶媒渗漉 500 g 装的药粉，渗漉时先收集最初流出的浓漉液 200 mL，另器保存；然后继续渗漉，续漉液每次收集

300 mL，另器保存；再继续渗漉，收集续漉液 200 mL，共得 5 份，又依次将续漉液流入 200 g 装的药粉中，收集最初漉液 500 mL，另器保存；最后收集剩余漉液，供下一次渗漉同一品种新药粉之用。所收集的 3 份最初漉液合并，共得 1 000 mL 渗漉液。

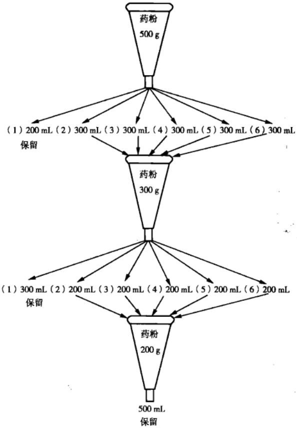


图 6－5 重渗漉技术

由于重渗漉技术中是将一份溶媒作多次利用，溶媒用量较单渗漉技术减少，同时渗漉液中药用成分浓度高，可不必再加热浓缩，因而可避免药用成分受热分解或挥发损失，成品质量较好。但所占容器多，操作麻烦，费时，所以在生产中应用较少。

2. 逆流渗漉技术　是指药材与溶媒在浸出容器中，沿相反方向流动，从上口流出渗漉液的一种浸出技术，又称反渗漉技术。由于溶媒借助毛细管力和液柱静压力自下向上移动，因此对药材粉末的浸润渗透比一般渗漉法彻底，浸出效果好。

四、回流技术

（一）回流技术概述

回流技术系指药材粉末与适宜的溶媒共置蒸馏器中，在溶媒沸点温度进行加热以使药用成分浸出的操作技术。此法由于溶媒受热汽化成蒸气，经冷凝后又流回蒸馏器中，如此反复直至浸出完全为止，故浸出效果好，而且浸出溶媒可以循环使用，溶媒的用量少，利

用率高。适用于药用成分易溶于浸出溶媒且受热不易破坏者，以及质地坚硬不易浸出者。常用于挥发性溶媒如乙醇、乙醚等有机溶媒浸出药材成分时使用。

（二）操作方法

将粉碎后的药材装入圆底烧瓶内，添加溶媒至淹过药粉，浸泡一定时间，将烧瓶在水浴上加热，回流至规定时间，过滤，另器保存，药渣再添加新溶媒回流2～3次，合并各次回流液，回收溶媒，所得浓缩液再按需要作进一步处理。此法又称回流热浸技术，大生产多用多功能提取罐。

（三）循环浸出技术

本技术又称索氏提取技术，系利用少量溶媒通过连续循环回流使药材中的药用成分充分浸出的操作方法。若药材中药用成分在溶媒中不溶解或药材质地坚硬而药用成分不易浸出时，采用回流法需要反复多次才能达到药用成分全部浸出，为了能用少量溶媒而使药材的大量药用成分浸出，可用循环回流技术。实验室一般采用索氏提取器，工厂生产可采用循环提取设备进行循环浸出。

五、水蒸气蒸馏技术

水蒸气蒸馏技术是指将药材放入密闭的蒸馏器（釜）中，通入水蒸气进行蒸馏，使挥发性成分浸出的操作技术，分为共水蒸馏技术（即直接加热技术）、通水蒸气蒸馏技术及水上蒸馏技术三种。适用于具有挥发性、能随水蒸气蒸馏而不被破坏、与水不发生反应、又难溶或不溶于水的药用成分的提取、分离，如挥发油的提取。

为提高馏出液的纯度或浓度，一般需进行重蒸馏，收集重蒸馏液。但蒸馏次数不宜过多，以免挥发油中某些成分氧化或分解。

六、其他浸提技术

（一）半仿生浸提技术

从生物药剂学的角度，将整体药物研究法与分子药物研究法相结合，模拟口服给药后药物经胃肠道转运的环境，为经消化道给药的中药制剂设计的一种新的提取工艺。先将药料以一定pH值的酸水提取，继以一定pH值的碱水提取，提取用水的最佳pH值和其他工艺参数的选择，可用一种或几种药用成分结合的主要药理作用指标，采用比例分割技术来优选。实验证明，以芍药苷、甘草次酸为指标比较芍甘止痛颗粒“半仿生提取技术”和传统水煎煮技术的提取率，结果“半仿生提取技术”优于传统水煎煮技术。

（二）超临界流体萃取（SFE）技术

超临界流体萃取技术是以超临界状态下的流体为萃取剂，从液体或固体中萃取药材中的药用成分并进行分离的技术。

早在1879年，超临界流体对许多物质具有溶解能力的现象就被Hanuary和Hogath发现，但直到20世纪60年代才有应用研究。我国科技工作者在20世纪80年代将超临界萃取技术引入，并进行菜子油的萃取研究。20世纪90年代该技术开始被引进用于中药提取领域。因CO_2本身具有无毒、无腐蚀、临界条件适中（7.488 MPa，304.15 K）的特点，成为超临界流体萃取技术最为常用的超临界流体（SF）。由于夹带剂的使用，超临界CO_2萃取技术在中草药有效成分提取中的应用范围得到了扩展。用SFE－CO_2从新疆紫

草中提取萘醌色素，全过程仅2 h，提取效率较传统石油醚等溶剂提取技术高。

知识链接：超临界CO_2萃取的特点

超临界CO_2萃取具有以下特点：

1. 操作范围广，便于调节　最常用的操作范围是压力8～30 MPa，温度35～80℃。

2. 选择性好　可通过控制压力和温度，改变超临界CO_2的密度，从而改变其对物质的溶解能力，有针对性地萃取药材中的药用成分。

3. 操作温度低　在接近室温（31.06℃）条件下萃取，尤适宜于热敏性成分的提取。萃取过程密闭、连续进行，排除了遇空气氧化和见光反应的可能性，使萃取物稳定。

4. 从萃取到分离可一步完成　萃取后CO_2不残留于萃出物中。

5. 经济性　CO_2价廉易得，可循环使用。

6. 可以调节萃出物的粒度　借超临界流体的核晶作用，使萃出物达到期望的粒度和粒度分布。

SEF－CO_2技术也有一定的局限性，它较适用于亲脂性、分子量较小物质的萃取。对极性大、相对分子质量太大的物质如苷类、多糖等，要加夹带剂，并在很高的压力下进行，给工业化带来一定的难度；该设备一次性投资大，限制了该技术的普及应用。

（三）超声浸提技术

超声浸提技术是利用超声波增大物质分子运动频率和速度，增加溶媒穿透力，提高药物溶出速度，缩短提取时间的浸提技术。如用超声浸提技术从黄芩中提取黄芩苷，提高了黄芩苷的得率；将制备当归流浸膏的渗漉技术工艺改为超声（超声波发生器工作频率26.5 kHz±1 kHz，输出功率250W）低温（45℃）浸提，提高了提取物中阿魏酸的含量。

知识链接：超声浸提技术的原理

超声浸提技术的原理主要包括空化效应、机械效应、热效应及化学效应。

1. 空化效应　通常情况下，介质内部或多或少地溶解了一些微气泡，这些气泡在超声波的作用下产生振动，当声压达到一定值时，气泡由于定向扩散而增大，形成共振腔，然后突然闭合，这就是超声波的空化效应。这种气泡在闭合时会在其周围产生几千个大气压的压力，形成微激波，它可造成植物细胞壁及整个生物体破裂，而且整个破裂过程在瞬间完成，有利于有效成分的溶出。

2. 机械效应　超声波在介质中的传播可以使介质质点在其传播空间内产生振动，从而强化介质的扩散、传播，这就是超声波的机械效应。超声波在传播过程中产生一种辐射压强，沿声波方向传播，对物料有很强的破坏作用，可使细胞组织变形，植物蛋白质变性；同时，它还可以给予介质和悬浮体以不同的加速度，且介质分子的运动速度远大于悬浮体分子的运动速度，从而在两者间产生摩擦。这种摩擦力可使生物分子解聚，使细胞壁上的有效成分更快地溶解于溶媒之中。

3. 热效应　由于超声波频率高，能量大，被介质吸收时能产生显著的热效应。

4. 化学效应　超声波的作用可促使发生或加速某些化学反应。例如纯的蒸馏水经超声处理后产生过氧化氢，溶有氮气的水经超声处理后产生亚硝酸，染料的水溶液

经超声处理后会变色或退色，这些现象的发生总与空化作用相伴随。超声波还可加速许多化学物质的水解、分解和聚合过程。

此外，超声波对光化学和电化学过程也有明显影响。各种氨基酸和其他有机物质的水溶液经超声处理后，特征吸收光谱带消失而呈均匀的一般吸收，这表明空化作用使分子结构发生了改变。

（四）酶浸提技术

酶浸提技术是在传统溶媒提取技术的基础上，根据植物药材细胞的构成，利用酶所具有高度专一性等特点，选择相应的酶，将组成细胞壁的成分水解或降解，破坏细胞壁结构，使细胞内有效成分充分暴露出来，溶解、混悬或胶溶于提取溶媒中的一种新型提取技术。同时根据中药提取液中的杂质大多为淀粉、果胶、蛋白质等，可选用相应的酶使其分解除去，达到精制提取液的目的。由于酶浸提技术较传统提取技术具有提取效率高、提取条件温和、减少有机溶媒用量、有利于环境保护等优点，近年来得到广泛关注和应用。

（五）分子蒸馏技术

分子蒸馏又称短程蒸馏，是一种较新的液-液分离技术，尤其适用于高沸点、热敏性及氧化物的分离。其具有蒸馏温度低于物料的沸点、蒸馏压强低、受热时间短、分离程度高等特点，可大大降低高沸点物料的分离成本，极好地保护热敏感物料的特点。

分子蒸馏技术可应用于石油化工、食品工业、塑料工业领域。在中药提取领域，可与 CO_2 萃取联用，常用于挥发油等非极性物质的提取分离，亦可运用于提取物的进一步纯化、精制。

任务三　浸提药液的纯化技术

一、固体与液体的分离技术

药材通过各种浸出技术后得到浸出液，由于蛋白质、淀粉、黏液质等高分子的混入，药物的氧化、还原、聚合、分解，以及有意识地将药用成分进行沉淀而导致浸出液中出现沉淀，通过固-液分离技术可以得到澄清的液体或纯净的固体。

固-液分离是将固体-液体非均相体系用适当技术分开的操作过程。中药浸出液的精制、药物重结晶以及注射剂的除菌均要使用固-液分离技术。固-液分离方技术一般分为沉降技术、过滤技术和离心分离技术三类。

（一）沉降技术

沉降技术是利用固体微粒与液体介质密度差异，固体微粒依靠自身重量自然下沉，再通过虹吸技术或倾泻技术分离上层澄清液，使固体与液体分离的操作技术。当固体与液体相对密度相差悬殊时，固体物易于下沉，故凡不易变质的溶液可用沉降技术分离固体与液体。此技术简单易行，不需要特殊设备，但所需时间长，分离不完全，工效低，通常将本技术与其他技术配合使用。料液中固体物含量少、粒子细而轻者不宜使用本技术。

（二）过滤技术

过滤技术是将固-液混悬液通过一种多孔介质，固体粒子被截留在介质上，液体经介

质孔道流出，使固-液分离的操作技术。

1. 过滤原理　过滤原理有两种，一种是过筛作用，即料液中大于滤器孔隙的微粒全部被截留在过滤介质表面，如薄膜过滤；另一种是深层过滤，微粒截留在滤器的深层，如沙滤棒。

2. 影响过滤的因素

(1) 过滤面积：在过滤初期，过滤的速度与滤器的面积成正比，即过滤面积越大，过滤速度越快。为加快过滤速度可增加过滤的面积。

(2) 滤器两侧的压力差：两侧的压力差越大，则过滤速度越快。在过滤操作中常通过加压或减压来提高过滤的效率。

(3) 滤材的性质：滤材的孔径大小、孔数多少、毛细管长度等都会影响过滤的速度。

(4) 滤液的黏度：滤液的黏度与过滤的速度成反比，黏度越大，滤速越慢。故采用趁热或保温过滤。同时还应注意过滤的顺序，应先过滤稀溶液液，再过滤稠溶液。

(5) 滤饼的性质：滤饼有可压缩与不可压缩两种。不可压缩滤饼在压力作用下不易变形，通过单位床层厚度的流体阻力不变，过滤速度受影响较小；而可压缩滤饼在压力增大时，流道变细，堵塞通道，流动阻力加大，过滤速度减慢。为提高过滤速度，常在滤材上先铺上一层助滤剂（活性炭、滑石粉、硅藻土、纸浆等），防止流道堵塞。

3. 过滤技术与设备

(1) 常压过滤技术：利用滤液本身在过滤介质上的重量所产生的压力作为过滤动力进行的过滤操作。本技术设备简单，但过滤速度慢，生产能力低，一般用于初滤。常用滤器有玻璃漏斗、搪瓷、金属夹层保温漏斗等。此类滤器采用滤纸或脱脂棉作过滤介质。

(2) 减压过滤技术：又称真空过滤技术，是通过在过滤介质下方抽真空，增加过滤介质两侧压力差，达到加快过滤速度的过滤操作。此技术过滤、洗涤沉淀的速度较快，固-液分离完全，但对滤渣的彻底洗涤和干燥困难，滤液和洗液难于分别排除，减压过滤后所得滤饼一般含液量为18%～50%。可用于实验室或口服液、注射液配液后的精滤。常用布氏漏斗、垂熔玻璃器。

(3) 加压过滤技术：利用压缩空气或往复泵、离心泵等物料所形成的压力为推动力进行的过滤操作。压力一般在290～490 kPa。由于压力差大，过滤速度快，所以本技术适用于黏度大、颗粒细小及可压缩性各类物料的过滤。但滤饼洗涤困难，滤布易损坏。常用压滤器和板框式压滤机。

(4) 薄膜过滤技术：薄膜过滤是利用对组分有选择透过性的薄膜，实现混合物组分分离的操作技术。膜分离过程通常是一个高效的分离过程，被分离物质大多数不发生相的变化；膜分离一般在接近室温的条件下进行，能耗低；且操作方便，不产生二次污染。该技术与蒸发、萃取、离子交换等分离技术比较，不仅可避免组分受热变质或混入杂质，而且还具有显著的经济效益。常用的有微孔滤膜过滤、超滤等技术。

(5) 微孔滤膜过滤技术：微孔滤膜是由高分子材料制成的多孔性薄膜过滤介质，其孔径为0.025～14 μm，主要滤除≥50 μm的细菌和悬浮颗粒。在药剂生产中可用于精滤，如注射液及大输液的过滤、热敏性药物的除菌净化、液体中微粒含量的分析和无菌空气的净化等。微孔滤膜的特点在于孔径均匀、滤过精度高；微孔占薄膜总体的80%左右，孔隙率高，滤速快；质地很薄，吸附损失小；过滤时无介质脱落，对药液不污染；但易形成

流道堵塞，故料液在用微孔滤膜过滤时，必须先经预滤处理。微孔滤膜器有平板式膜滤器和筒式膜滤器两种。

(6) 超滤技术：超滤是一种能够将溶液进行净化、分离或者浓缩的膜透过法分离技术。超滤技术非对称结构的多孔膜孔径为 1～20 nm，主要滤除 5～100 nm 的颗粒，所以超滤技术又是在纳米数量级进行选择性过滤的技术。

超滤技术作用的基本原理如图 6－6 所示。通过滤膜流动的流体若含有两种溶质的溶液，一种是分子体积较小的溶质 B，滤膜不能截留；另一种是分子体积较大的溶质 A，滤膜可以截留。把流体静压施加到固定滤膜的上侧，溶媒和分子体积小的溶质 B 就通过滤膜，而分子体积大的溶质 A 就被滤膜截留。在滤膜的上侧聚集的是含溶质 A、B 的加压溶液，而滤膜下侧聚集的是含分子体积小的溶质 B 的溶液。当然，只在仅有单一溶质，并且这些溶质全部被截留的情况下，聚集在滤膜下侧的液体才是纯净的溶液。超滤技术的特点是易出现浓度极化的现象，即不以浓度差为推动力的传质过程中出现的浓度分布现象。

超滤技术广泛应用于医药、化工、食品和轻工等工业，也用于机械、电子和环保工程等方面。

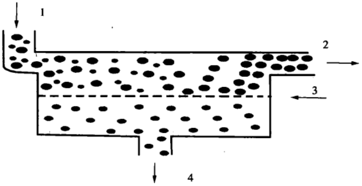


图 6－6　薄膜超滤技术
1. 含有溶质 A、B 的受压迫溶液　2. 浓缩液 A
3. 滤膜　4. 含有溶质 B 的溶液

(三) 离心分离技术

离心分离技术是指将待分离的药液置于离心机中，借助离心机的高速旋转，使药液中的固体和液体或两种不相混溶的液体产生大小不同的离心力，从而达到固-液分离的操作技术。由于离心力比重力大 2 000～3 000 倍，故分离效率高，净化度高。本技术适用于分离细小微粒、黏度大的待滤液及用一般的过滤技术或沉淀技术不易或难以进行分离的物料。

目前常用的离心机有：三足式离心机、上悬式离心机、管式超速离心机、碟片式高速离心机、卧式自动离心机、离心沉淀机等。

二、精制技术

精制技术是采用适当的技术和设备除去药材浸出液中杂质的操作技术。生产中常用的传统精制技术有：水提醇沉淀技术、醇提水沉淀技术、酸碱技术、盐析技术、透析技术、萃取技术等，其中以水提醇沉淀技术应用最多。现代精制技术如超滤技术、澄清技术、大孔树脂吸附技术也越来越受到重视，已经在药材浸出液的精制过程中得到了较多的研究和应用。

（一）水提醇沉淀技术

水提醇沉淀技术是以水为溶媒将药材中药用成分浸出，再用不同浓度的乙醇沉淀浸出液中杂质的技术。通过此技术处理，可以达到降低制剂服用量、增加制剂稳定性、改善澄明度等精制目的。

1. 原理　药材中所含的药用成分大多数在水和乙醇中都能溶解，通过水和不同浓度的乙醇交替处理，可保留生物碱盐类、苷类、氨基酸、有机酸等，而蛋白质、糊化淀粉、黏液质、油脂、脂溶性色素、树脂及部分糖类等杂质在水醇交替处理中被除去。通常认为，浸出液中含醇量达到50%～60%时，可除去淀粉等杂质；当含醇量达到75%以上，除了鞣质、水溶性色素等少数无效成分外，其余大部分杂质均可沉淀除去，而药用成分则仍然保留在浸出液中。

2. 操作注意事项

（1）药液应适当浓缩：煎煮液应浓缩后再加乙醇沉淀，目的是使沉淀完全，减少乙醇用量及药用成分的损失。浓缩时最好采用减压低温，特别是经水醇反复数次沉淀处理后的药液，不宜用直火加热浓缩。由于某些药用成分如多种苷元、香豆素、内酯、黄酮、蒽醌、芳香酸等在水中难溶，故浓缩程度应适宜，在实际生产中一般控制在1∶(1～2)。浓缩前后可酌情调节pH值，以保留更多的药用成分，尽可能去除无效物质。

（2）加醇方式：分次醇沉或以梯度递增方式逐步提高乙醇浓度，有利于除去杂质，减少杂质对药用成分的包裹而引起沉淀损失。浓缩液加入乙醇时应缓缓加入并充分搅拌，使乙醇与药液充分接触，沉淀完全。

（3）冷藏：浓缩液加醇沉淀后应在室温或更低温度冷藏放置12～24 h及以上，以保证杂质充分沉淀。但温度不能太低，否则沉淀会停留在冰层中间，导致沉淀不完全。

（二）醇提水沉淀技术

醇提水沉淀技术是以醇为溶媒将药材中药用成分浸出，再用水沉淀浸出液中杂质的技术。原理及操作与水提醇沉淀技术基本相同，适用于提取药用成分为醇溶性或在醇水中均有较好溶解性的药材。其优点是可避免药材中大量淀粉、蛋白质、黏液质等高分子杂质的浸出，水处理又可较方便地将醇提液中的树脂、油脂、色素等杂质沉淀除去。使用本技术精制应特别注意药用成分在水中难溶或不溶时，则不能采用水沉处理，这样会导致浸出液中药用成分的含量降低，而沉淀中的含量增高。

（三）酸碱技术

酸碱技术是利用药材中所含单体成分的溶解与酸碱度的性质，通过在溶液中加入适量酸或碱，调节pH值至一定范围，将单体成分溶解或析出，从而达到分离精制药用成分目的的技术。目前中药生产中常使用"石硫技术"，即用石灰乳、硫酸调节水煎液使单体成

分溶解或析出，杂质沉淀或溶解，以达到精制的目的。

1. 原理　药材的水煎液加20%石灰乳调至pH值为12以上时，生物碱游离析出，黄酮类与Ca^{2+}生成螯合物析出，鞣质为多元酚类化合物，与Ca^{2+}也能形成螯合物析出，当用20%～50%硫酸调pH值为5～6时，游离的生物碱可成盐而溶解，黄酮螯合物消除而溶解，但鞣质螯合物不溶解，经过滤，可将鞣质等除去。用硫酸调pH值为5～6时，也可使一部分在pH值为12以上不能沉淀的蛋白质一并沉淀除去。

2. 操作注意事项

（1）煎煮液的浓缩：利用"石硫技术"精制药液时，煎煮液应先进行浓缩，浓缩程度一般为1∶7～1∶10。由于个别水煎煮液的黏液质较多，故浓度不宜太高，否则沉淀颗粒太细，导致过滤困难。

（2）石灰乳与硫酸规格：石灰乳应取质量较好的新鲜生石灰配制，硫酸应取药用规格的硫酸，工业用硫酸应慎用。

（3）用石灰乳调pH值沉淀后不能马上过滤，因为生物碱此时游离析出或与Ca^{2+}生成螯合物沉淀，若马上过滤会导致药用成分随沉淀流失。

（4）硫酸调pH值：一般调至pH值为5～6，但含苷类成分者宜调至pH值为7.5～8。当浸出液中含非水溶性有机酸或黄酮、香豆素、酚性化合物等有效成分时，则不宜用硫酸调pH值至3，因为在pH值为3～4时，此类成分能产生沉淀。

（四）其他精制技术

1. 大孔吸附树脂技术　大孔树脂的表面积大、交换速度快、机械强度高、抗污染能力强、热稳定性好，在水溶液和非水溶液中都能使用。

大孔吸附树脂工艺的特点：①可提高中药制剂中药用成分的相对含量，仅从固形物收率一项看，水煮技术收率一般为原生药量的30%左右，水提醇沉技术收率一般为原生药量的15%左右，而用大孔树脂技术仅为原生药的2%～5%。可以克服传统中成药"粗、大、黑"的缺点。②产品不吸潮，水煎液中大量的糖类、无机盐、黏液质等强吸潮性成分，因不被大孔树脂吸附而除去，所以在作固体制剂时吸潮性小，易于操作和保存。③缩短生产周期，免去静置沉淀、浓缩等耗时多的工序，节约生产成本。④去除重金属污染，提高成品的国际竞争力。

大孔树脂吸附在纯化效果、评价标准、安全性等问题上尚有争议，有待进一步深入研究。

2. 澄清剂技术　是在中药浸出液中加入一定量的澄清剂，利用它们具有可降解某些高分子杂质，降低药液黏度或能吸附、包合固体微粒等特性来加速药液中悬浮粒子的沉降，经滤过除去沉淀物而获得澄清药液的一种技术。它能较好地保留药液中的药用成分（包括多糖等高分子有效成分），除去杂质，操作简单，澄清剂用量小，能耗低。本技术在中药制剂的制备中，用于除去药液中粒度较大及有沉淀趋势的悬浮颗粒，以获得澄清的药液。

常用的澄清剂有壳聚糖、101果汁澄清剂、ZTC1+1天然澄清剂等。

3. 透析技术　是利用小分子物质在溶液中可通过半透膜，而大分子物质不能通过的性质，从而达到精制目的的一种技术。在中药生产中主要用于除去浸出液中的鞣质、蛋白质、树脂等高分子杂质，也用于某些具有生物活性的植物多糖的纯化。

知识拓展：超临界流体萃取技术在中药研究与开发中的应用

超临界流体的基本性质为密度接近于液体，扩散系数介于气态和液态之间，为液体扩散系数的10～100倍，黏度接近于气体。在中草药的萃取过程中将超临界流体与待分离的物质接触，使其有选择性地依次把极性从大至小、沸点从高至低和相对分子质量从大至小的成分萃取出来。

近年来，超临界萃取技术广泛应用于中草药的萜类及挥发油、生物碱、氨基酸、肽类及蛋白质、香豆素、木脂素、黄酮类化合物、蒽醌类及其衍生物、糖及其苷类的提取及其他化合物的提取。

思考题

1. 名词解释：有效成分、有效部位、辅助成分。
2. 简述浸提的原理及影响浸提的因素有哪些。
3. 简述中药常用浸提技术有哪些。
4. 目前常用的精制技术有哪些。
5. 简述过滤技术的原理是什么。

（刘英波）

项目七　蒸发与干燥技术

教学目标

1. 能力目标：

掌握常见蒸发与干燥技术的操作；会使用常见的蒸发、干燥的设备。

2. 知识目标：

能掌握常用蒸发技术和干燥技术；熟悉蒸发和干燥的含义及其影响因素，沸腾干燥技术、喷雾干燥技术、冷冻干燥技术在中药制剂中的应用；了解蒸发技术和干燥技术所用的设备等。

任务一　基础知识

一、蒸发的含义与种类

（一）蒸发的含义

蒸发是指借汽化作用从溶液中除去溶媒的操作过程。用于蒸发的设备叫蒸发器。通过蒸发，可以使溶液中部分溶媒汽化并除去，从而提高浸出液的浓度。蒸发在中药制剂生产中应用广泛。

（二）蒸发的种类

1. 自然蒸发　是指溶液中的溶媒在不加热的情况下进行汽化蒸发。

2. 沸腾蒸发　是指通过加热使溶液中的溶媒在沸腾条件下汽化蒸发。

由于沸腾蒸发的效率远远超过自然蒸发，故在生产中一般采用沸腾蒸发。为了使溶液维持沸腾而溶媒不断汽化，应不断地向蒸发器输送热能，并随时排除被汽化出来的溶媒蒸汽。药厂生产应用最广的是用水蒸气夹层加热的方法。一般把热源蒸汽称为加热蒸汽或一次蒸汽，从溶液中汽化出来的蒸汽叫二次蒸汽。若将二次蒸汽多次利用作为其他蒸发器的热源时，则此类蒸发称为多效蒸发。

二、影响蒸发的因素

影响蒸发的因素可通过公式（7－1）表示：

$$m \propto \frac{S(F-f)}{P} \tag{7-1}$$

式中，m 为单位时间内的蒸发量；S 为液体暴露面积；P 为液体表面压力；F 为在一定温度时液体的饱和蒸汽压；f 为在一定温度下液体的实际蒸汽压。

由上式中可知，m 与 P 成反比，与 $S(F-f)$ 成正比，若 $F=f$（即压差为零），蒸发即停止。故蒸发时应注意下列因素：

1. 加热温度与液体温度应有一定的温度差　要使蒸发速度加快，就需要加热温度高于液体沸腾的温度，以使溶媒分子获得足够的热能而不断汽化。一般要求加热温度与液体沸腾的温度差应不低于 20 ℃。

2. 蒸发面积　从蒸发公式可以看出，单位时间内溶媒的蒸发量与蒸发面积 S 成正比，S 越大，蒸发速度越快。所以在常压蒸发时多采用锅底浅、直径大的广口蒸发锅。在密闭容器内可利用液体形成薄膜达到增加液体蒸发面积的目的。

3. 搅拌　溶媒汽化时总是在表面进行，特别是敞口蒸发，由于浸出液中溶媒的蒸发，导致液体表面的浓度增大而使液面产生结膜现象。液面结膜后阻止了溶液的汽化，不利于传热和蒸发，所以在蒸发时必须加强搅拌，使蒸发速度加快。

4. 液体静压力　液体静压力的大小对液体的对流与沸点有一定影响。液层愈厚，静压愈大，所需的热量也大，因此蒸发不能很好地进行；由于下部液体受较大液柱静压力而致液体沸点高于上部，影响蒸发操作。可以通过分次投入或加大液面或采用沸腾蒸发加以克服。

5. 液体表面压力　蒸发公式中的 P 与 m 成反比，即液体表面压力愈大，蒸发速度愈慢。可以通过减低蒸发器内的压力来提高蒸发效率。

6. 蒸汽浓度　在温度、蒸发面积以及液面压力等因素不变的情况下，蒸发速度与蒸发时液面上的蒸汽浓度成反比，蒸汽浓度越大，分子逸出受阻，蒸发速度慢，反之则快。在进行蒸发操作时可使用电扇、排风扇等通风设备及时地排除液面蒸汽，加速蒸发。

三、干燥的含义与目的

（一）干燥的含义

干燥是通过汽化作用除去湿物料中水分或其他溶媒而获得干燥物品的操作过程。对固体物料而言，干燥时水分从物料内部借扩散作用到达表面，并从表面受热汽化而被除去。干燥操作广泛用于中药药剂生产中，如新鲜药材的除水，原辅料的除湿以及水丸、片剂、颗粒剂等制备均要应用干燥。

（二）干燥的目的

（1）提高原料和制剂的稳定性，利于保管与贮藏。

（2）有利于控制原料和制剂达到一定的规格和数量。

（3）便于制剂的进一步加工处理。

不同物料有不同的平衡水分，即该物料在一定温度和相对湿度下的水分，这部分水分不能用干燥的方法除去。因此要降低平衡水分，只有降低相对湿度。由此可见，在一定条件下即使无限地延长干燥时间也不能改变物料的湿度。干燥的物料应密闭保存，否则物料将吸收湿空气中的水分而使平衡水分数量增大。

水与物料结合力的强弱直接影响干燥的效率。水分在湿物料中存在的形式有两种，即存在于物料表面或孔隙中的非结合水和存在于细胞壁内、毛细管中以及物料内可溶性固体

溶液中的结合水。非结合水易通过一般加热汽化除去，而结合水则较难从物料中除去。除有细胞组织的药材外（主要在新鲜品中），水分多数以非结合水或毛细管中的水的形式存在。湿物料中水分存在的形式可能是单一的，也可能是多样的，所以在干燥操作时应缓缓进行，使各种存在的水分能被逐步除去。

四、影响干燥的因素

1. 物料的性质　物料的性质包括物料本身的结构、形态和大小、水分的结合方式等，是决定干燥速率的主要因素。一般说来，颗粒状物料比粉末状物料干燥快；结晶性物料和有组织细胞的药材比浸出液浓缩后的膏状物料干燥快。膏状物料中的水分主要以溶解的形式与溶质结合，由于内部水分不易扩散出来，故蒸发只能在表面徐徐进行；同时这些溶解成分具有较强的吸湿性，若没有特殊适合条件是很难达到干燥目的的。过厚的膏状物层在干燥时还易导致过热现象，对此类物料通常选用涂膜干燥技术。

2. 温度　物料干燥时温度越高，干燥介质与湿物料间温度差越大，分子运动速度加快，干燥速度越快。但过高的干燥温度会致不耐热药物成分破坏，所以应根据物料的性质，在不破坏药物成分的前提下提高温度。

3. 空气的湿度与流速　干燥介质的相对湿度愈低，流速愈快，则湿度差越大，越利于干燥。因此，在静态干燥（如烘箱、烘房等）时，为避免相对湿度饱和而停止蒸发，常采用吸湿剂（如变色硅胶等）以吸附空气中的蒸汽，或利用排风扇、鼓风装置加大空气流动速度，及时将汽化了的湿气带走。

4. 暴露面积　被干燥物暴露面积的大小直接影响到干燥的效率。在静态下进行干燥，由于气流只在物料层表面掠过，所以干燥的暴露面积小，干燥效率差。可在干燥过程中将物料体积变小，铺成均匀薄层，并及时翻动。在动态下进行干燥，应使物料处于跳动状态或悬浮在气流中，粉粒彼此分开，能快速增大被干燥物料的暴露面，如沸腾干燥技术、喷雾干燥技术等。

5. 压力　压力与干燥的速度成反比，压力越大，干燥速度越慢。因此减压是加快干燥的有效手段，如真空干燥技术既能加快干燥速度，又能降低干燥温度，并使物料干燥后疏松易碎，有利于保证制剂质量。

任务二　蒸发与干燥技术

一、蒸发技术

（一）常压蒸发技术

常压蒸发技术是指液体在一个大气压（101.33 kPa）条件下进行的蒸发操作。本技术用于被蒸发溶媒无毒、无害、无燃烧性、无经济价值者，且被蒸发液体中的药用成分是耐热的。常压蒸发的设备简单，操作方便，可保持最大的蒸汽压差；但存在蒸发速度慢、温度高、操作环境湿度大、易污染等缺点。

进行常压蒸发操作时，小量提取物质进行常压蒸发多采用瓷质蒸发皿，大量生产采用

蒸发锅。若以水为溶媒得到的浸出液多采用敞口式可倾倒的夹层蒸发锅，选用蒸发锅时应注意锅的材质与药材不能发生化学反应，以免影响制剂的质量，操作时应注意搅拌并随时排除所产生的大量水蒸气以提高蒸发效率。若对乙醇等有机溶媒为提取溶媒的提取液进行常压浓缩时应选用常压蒸馏装置，如多功能常压蒸发设备，目的主要是回收溶媒，达到安全、环保、降低生产成本的效果。

（二）减压蒸发技术

减压蒸发技术系在密闭容器内，利用抽真空以降低容器内部压力，使浸出液的沸点降低进行蒸发的技术，又称为减压浓缩技术。本技术具有温度低（40～60 ℃），蒸发速度快等优点，适用于药用成分不耐热的浸出液的蒸发和乙醇等有机溶媒的回收。如含生物碱、苷类等药用成分的浸出液常采用减压蒸发进行浓缩。减压蒸发技术在制剂生产中应用比较广泛，常用的设备有减压蒸馏器和真空浓缩罐等。

（三）薄膜蒸发技术

薄膜蒸发技术系指使浸出液形成液膜而进行的蒸发操作，为目前制药生产中广泛应用的较先进的蒸发技术。在蒸发操作中，增加汽化表面是加速蒸发的重要因素。浸出液形成液膜时，能极大地增大汽化表面，从而提高蒸发效率。薄膜蒸发具有的特点是：①热传播速度快而且均匀，不受液体静压力和过热现象的影响；②浸出液的总受热时间短，能连续操作，缩短生产周期，浓缩效率高；③能将溶媒回收重复利用；④可在常压或减压条件下进行操作，特别适用于药用成分不耐热浸出液的蒸发。

薄膜蒸发的方式有两种：一是使浸出液快速流过加热面形成液膜进行蒸发，此类蒸发可在短暂的时间内达到最大的蒸发量，但蒸发速度与热量供应的平衡较难掌握，浸出液变稠后易黏附在加热面上，增加热阻，影响蒸发，目前生产上较少应用。另一种是使浸出液剧烈沸腾使之产生大量泡沫，以泡沫的内外表面为蒸发面进行蒸发。此类蒸发速度快，易控制，故目前使用较多。常用的薄膜蒸发设备有下列几种：

1. 升膜式蒸发器　为生产中常用的升膜式蒸发设备。适用于蒸发量较大、浸出液药用成分对热不稳定、浸出液黏度小于 0.05 Pa·s，以及易生产泡沫的浸出液。若为高黏度、有结晶析出或易结垢的浸出液不宜选用。

2. 降膜式蒸发器　其原理与升膜式蒸发器基本相同。它与升膜式蒸发器的区别在于浸出液是由蒸发器的顶部加入，被蒸发的浸出液在重力作用及蒸汽的拉拽作用下，沿管内壁呈膜状下降，在下降过程中被蒸发浓缩，气液混合物流至底部，进入分离器，浓缩液由分离器底部放出。为保证浸出液呈膜状沿加热管内壁下降，在每根加热管顶部装设降膜分布器。

降膜式蒸发器适用于药用成分对热敏感的浸出液的蒸发操作，一般可蒸发黏度在 0.05～0.45 Pa·s、浓度较高的浸出液。不适用于蒸发易结晶或易结垢的浸出液。

3. 旋转薄膜蒸发器　又称为刮板式薄膜蒸发器。它是一种利用高速旋转的刮板转子，将浸出液分布成均匀的薄膜而进行蒸发的高效浓缩设备。主要结构是在一个直立的夹套圆筒加热器内安装有快速（300 r/min 以上）旋转的叶片（刮板）。刮板有固定式及滑动式两种。固定式刮板系将刮板固定于旋转轴上，刮板外缘与筒内壁的间隙一般为 0.8～2.5 mm；滑动式刮板轴旋转时产生的离心力使刮板与加热面内壁接触，液膜厚度与浸出液黏度及转速有关，可达 0.33 mm。由于刮板式薄膜蒸发器在真空条件下操作（真空度约 90

kPa)，而且料液在加热区停留时间短，所以适用于高黏度的热敏性物料的蒸发，浓缩后药液的相对密度一般为1.15～1.20。也适用于易起泡沫、易结垢料液的浓缩。

4. 离心式薄膜蒸发器　这种设备是利用旋转离心盘所产生的惯性离心力将液体分散成均匀薄膜而进行蒸发的高效蒸发设备。它综合了离心分离和薄膜蒸发两种工程原理，由稀液槽、管道过滤器、平衡槽、离心薄膜蒸发器、浓缩药液贮罐、水力喷射泵等部分组成。所产生的离心力数值超过重力的100倍，在强有力的离心力作用下，具有液膜薄(0.1 mm)、传热快、浓缩效率高（可浓缩到原体积的1/15～1/20)、物料受热时间短（仅为1 s)、浓缩时不易起泡和结垢、设备体积小及蒸发室便于拆洗等特点，适用于高热敏性物料的蒸发浓缩，如在中药浸出液、维生素、抗菌素、脏器生化制品及食品等浓缩应用中效果良好。其缺点是结构复杂、价格较高。

(四) 多效蒸发

多效蒸发是根据能量守恒定律，在低温低压（真空）条件下，蒸汽所含有的热能与高温高压含有的热能相差很小，而汽化热反而高的原理设计。由于二次蒸汽的反复利用，多效蒸发器是一类节能蒸发器。制药生产中应用最多的为二效或三效蒸发器设备。

知识链接：三效蒸发器

三效蒸发器各效的真空度和蒸发温度一般为：一效0.04 MPa，85 ℃；二效0.06 MPa，75 ℃；三效0.08 MPa，65 ℃。根据药液的加入方式的不同，三效浓缩可分为四种流程：①顺流加料法：药液与加热蒸汽的走向相同；②逆流加料法：药液与加热蒸汽的走向相反；③平流加料法：药液与加热蒸汽的方向一致，但药液与加热蒸汽均分别通过各效；④错流加料法：兼有顺流与逆流的特点。

二、干燥技术

由于被干燥物料形式、性质各有差异，且干燥产品的要求、生产规模及生产能力各不相同，因此，在制药工业中采用的干燥技术与设备也不相同。以下重点介绍制剂生产中最常用的几种干燥技术和设备。

(一) 接触干燥技术

接触干燥技术系指被干燥物料直接与加热面接触，故干燥速度快、产品脆性大、易碎，尤其适应于对热稳定的浓缩液或稠膏等物料的干燥。

滚筒式干燥器是常用的接触干燥设备，图7-1所示为双滚筒式干燥器。其干燥原理是利用光滑表面的金属鼓，鼓内用热空气或电阻丝加热，当鼓转动时，从贮液槽中流出的稠膏在鼓面涂成一薄层，鼓转动3/4～7/8圆周后，此薄层已达干燥而被刮刀刮下。如此连续转动，达到干燥稠膏的目的。

(二) 气流干燥技术

气流干燥技术是指利用温热干燥空气或干燥气流进行干燥的技术。其原理是通过控制气流的温度、湿度和流速来达到干燥目的。常用干燥设备有烘箱、烘房、隧道式烘箱等。适用于小批量、多品种等生产。

1. 烘箱　又称为干燥箱，为实验室常用的干燥设备。适用于少量药物及玻璃仪器等的干燥和灭菌。由于为间歇式操作，在向设备装料时热量损失较大，若无鼓风装置，则上

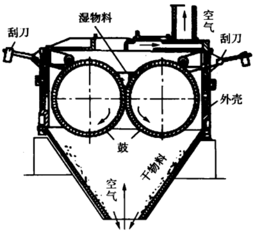


图 7-1　双滚筒式干燥器

下层温差较大，操作时应注意。

2. 烘房　干燥原理与烘箱基本一致，但由于容量加大，在设计上必须注意温度、气流路线及流速等因素的相互影响，以保证干燥效率。

3. 隧道式烘箱　被干燥物料置传送带上，开动传送带，并根据物料性质调整速度。物料从入口进入烘箱，在箱内随履带移动并被加热。当移动至出口时应完成干燥过程，达到干燥要求。加热的装置可用红外线、远红外线、加热蒸汽、电炉丝或微波等。隧道式烘箱的原理是被烘物料在动态移动中进行干燥，因而适当提高温度可相应地降低相对湿度，控制气流速度可以缩短干燥时间。中药制剂生产中多用该设备干燥药材饮片。

（三）减压干燥技术

减压干燥技术又称真空干燥技术，它是指在密闭容器中，用真空抽去空气，以降低压力而进行的干燥方法。其特点是温度低、干燥速度快、干燥后的物料呈疏松海绵状、易粉碎；密闭操作减少了物料与空气的接触机会，避免了污染或氧化变质；挥发性液体可以回收利用。但生产能量小、间歇操作、劳动强度大。

如图 7-2 所示为减压干燥器装置，由干燥柜、冷凝器与冷凝液收集器、真空泵三部分组成。操作时，将湿物料置浅盘内，放于干燥柜的搁板上，加热蒸汽由蒸汽入口引入至夹层搁板内，冷凝水自干燥箱下部出口流出。冷凝液收集器分上下两部，上与冷凝器连接，并通过侧口与真空泵相连接，上部与下部之间用导管与阀相通。当蒸发干燥进行时，将阀门开启，冷凝液可直接入收集器的下部，收集满后关闭，使上部与下部隔离，打开放气阀门恢复常压，冷凝液经冷凝水出口放出，使操作连续进行。注意浸膏等黏稠物料干燥时，装盘量不宜太多，以免起泡溢出盘外，污染干燥器；同时应控制真空度不能太高，真空管路上的阀门应慢慢打开，否则也易发生起泡现象，一般真空度为 3.3～6.6 kPa。

（四）喷雾干燥技术

喷雾干燥技术是流化技术在液态物料干燥时应用的较好方法，它是将被干燥的液体物料浓缩到一定的相对密度后，经喷雾嘴喷成细小雾粒，再与一定流速的热气流进行热交换，使水分迅速蒸发，物料干燥成粉末或颗粒状。由于干燥的总面积能达到极大（当雾粒

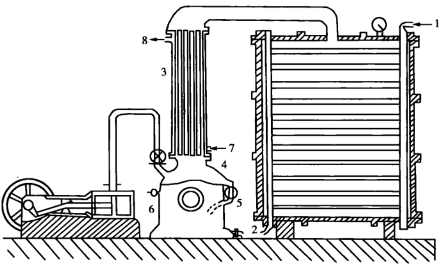


图7－2　减压干燥器装置

1. 蒸汽入口　2. 冷凝水出口　3. 列管式冷凝器　4. 冷凝液收集器
5、6. 阀　7. 进水口　8. 出水口

直径为10 μm左右时，每升液体所成的雾滴总面积可达400～600 m^2），故干燥速度快、产品质量高、成品溶解度好，因干燥后的成品粉末极细，不需再进行粉碎，缩短了生产工序；且生产过程处在密闭系统中，有利于GMP管理。喷雾干燥特别适用于热敏性物料的干燥。但设备复杂、不易清洗，因此更适用于单一品种的干燥。

喷雾干燥技术是一项比较先进的干燥技术，已广泛用于制药工业、食品工业和塑料、洗涤剂、染料等其他工业领域。在中药生产中也在逐步采用，例如将双黄连（金银花、黄芩、连翘）注射液通过喷雾干燥法改制成粉针剂，从而提高了产品稳定性。

图7－3所示为一种喷雾干燥器装置，主要包括空气加热系统和干粉收集系统。操作时，将浓缩至一定相对密度（1.1～1.12）的药液输入贮液器内，开启鼓风机、预热器，空气经滤过器除尘和预热加热至280℃左右后，自干燥器上部沿切线方向进入干燥室，干燥室温度一般控制在120℃以下，待达到该温度数分钟后，将药液自贮液罐经导管、流量计送至喷头后，在进入喷头的压缩空气（压力为392.4～490.5 kPa）作用下形成雾滴喷入干燥室，与热气流混合进行热交换，即被干燥。已干燥的细粉落入收集桶中，部分干燥的粉末随热气流进入气粉分离室后捕集于布袋中，热废气自排气口排出。气粉分离室可用其下部预热器预热，并在操作过程中维持排气温度不使其过度降低，以防发生冷凝，影响操作的进行。

喷雾干燥的效果取决于雾滴的大小，雾滴的大小与喷雾器的性能和压缩空气的压力有关，喷嘴越小，喷速越高，雾滴越小，液体总面积越大，越容易干燥。

（五）沸腾干燥技术

沸腾干燥技术又称流化床干燥技术，利用热空气流使湿颗粒悬浮，呈流态化，如“沸腾状”，热空气在湿颗粒间通过，在动态条件下进行热交换，带走水汽达到干燥目的。适

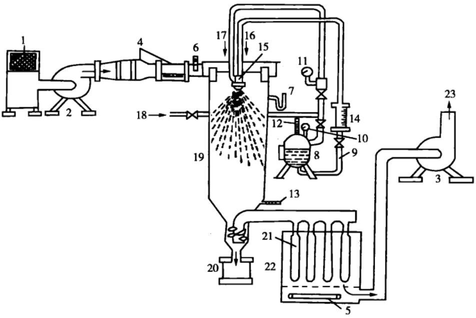


图 7－3 喷雾干燥器装置

1. 空气滤过器 2、3. 鼓风机 4、5. 预热器 6、7. 风压表 8. 贮液罐 9. 药液导管
10、11. 压力表 12、13. 温度计 14. 流量计 15. 喷头 16. 药液 17、18. 压缩空气
19. 干燥室 20. 收集桶 21. 布袋 22. 气粉分离器 23. 排气口

用于湿性物料如片剂、颗粒剂、水丸的干燥。沸腾干燥的气流阻力较小，物料磨损较轻，热利用率较高；干燥速度快，一般湿颗粒流化干燥时间为 20 min 左右；产品质量好，制品干湿度均匀，无杂质带入；干燥时不需翻料，且能自动出料，节省劳动力；适用于大规模生产和片剂的流水线作业。但热能消耗大，清扫设备较麻烦，不适用于有色物料的干燥。图 7－4 所示为目前制药工业生产中应用较多的沸腾干燥装置。

此种沸腾干燥床流体阻力较低，操作稳定可靠，产品的干燥程度均匀，且物料的破碎率低。主要结构由空气预热器、沸腾干燥室、旋风分离器、细粉捕集室和排风机等组成。操作时，冷空气经滤过进入热交换器加热后由高压风机在干燥箱中造成负压进入风箱体（温度在 60～120 ℃），经稳压室通过孔板，被烘物料呈沸腾状进行烘干，然后经集粉系统捕集飞粉后，废气经风道由风机排出，捕集器将干燥后的物料收集待用。

（六）冷冻干燥技术

冷冻干燥技术是将被干燥液体物料冷冻成固体，在低温减压条件下利用冰的升华性能，使物料低温脱水而达到干燥目的的干燥技术，又称升华干燥。它的特点是物料在高度真空及低温条件下干燥，故适用于极不耐热物品的干燥。如血浆、血清、抗生素等生物制品，天花粉针和止血海绵等；它能避免药品因高温分解变质；干燥制品多孔疏松、易溶解；含水量低，一般为 1%～3%，有利于药品长期贮存；但冷冻干燥需要高度真空与低温，能耗大，成本高。

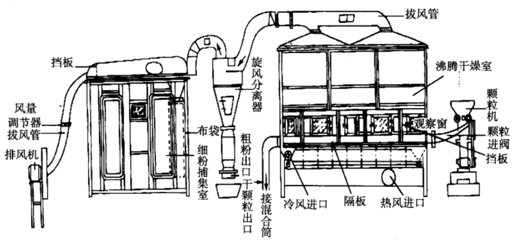


图 7－4　沸腾干燥装置

（七）红外线干燥技术

红外线干燥技术是利用红外线辐射器所生产的电磁波被湿物料吸收后直接转变成热能，使物料中水分汽化而达到干燥的一种技术。红外线是介于可见光与微波之间的电磁波，其波长范围为 0.77～1 000 μm。通常将波长在 0.77～3.0 μm 的红外辐射称为近红外，波长在 30.0～1 000 μm 的红外辐射称为远红外。由于物料对红外线的吸收光谱大部分分布在远红外区域，特别是有机物、高分子化合物及水等在远红外区域有很宽的吸收带，因此，利用远红外干燥的效率优于近红外干燥，而且药物受热均匀，还可节约 30% 左右的能源，如隧道式烘箱就是采用远红外线灯泡作热源。

（八）微波干燥技术

微波干燥技术是在微波理论和技术以及微电子管技术的基础上发展起来的干燥技术。微波是一种高频波，其频率在 300 MHz～300 GHz。制药工业上只用 915 MHz 和 2 450 MHz 两个频率，后者在一定条件下兼有灭菌作用。

物质在外加电场的作用下分子发生极化，如果外加电场为交变电场，则无论是有极性分子电介质还是无极性分子电介质均被反复极化；随着外加交变电场频率的提高，极化的分子电场方向也交互变化，不断地迅速转动而发生剧烈的碰撞和摩擦，这样就将其在电磁场中所吸收的能量转化为热能，使物体本身被加热和干燥。

物质不同，对微波的吸收程度不同。水的介电常数大，能强烈地吸收微波，因此含水的物料采用微波加热干燥比其他方法更容易干燥。中药饮片、水丸、蜜丸、袋泡茶等利用微波进行干燥，不仅干燥速度快，而且产品质量高。因为微波穿透介质的程度较深，热的产生来自被加热物料的内部，物料内部与表面可同时有杀虫和灭菌作用。但投资费用高，产品成本费用也高，对人体，尤其对眼睛有一定的影响，应注意微波的泄漏和防护。

（九）吸湿干燥技术

吸湿干燥技术是将湿物料置于干燥器中，用吸水性很强的干燥剂进行干燥的技术。适用于含湿量较少及某些含芳香挥发成分药材的干燥。常用的干燥剂有变色硅胶、无水氯化

钙、五氧化二磷等，多数可经高温解吸再生后回收利用。干燥器可分为常压干燥器和减压干燥器，小型的多为玻璃制成。

知识拓展：干燥设备发展方向

近年来，利用流态技术、喷射技术、惰性载体技术等对膏状物料和黏稠物料干燥的研究，已引起了广大制药工作者的高度重视，干燥装置正朝设备多功能化、小型化，节能有效，融合先进技术于一体的方向发展，如一步制粒机、旋转闪蒸干燥机、热喷射气流干燥机、惰性载体干燥机等，这些新的研究结果若用于中药制剂生产，将会大大提高中药制剂的质量。

思考题

1. 名词解释：蒸发、干燥。
2. 简述干燥的目的。
3. 干燥技术有哪些？
4. 简述蒸发的类型。

（刘英波）

第三篇

中药制剂常用剂型制备技术篇

项目八　浸出制剂制备技术

教学目标

1. 能力目标：

熟练掌握汤剂、糖浆剂、酒剂、酊剂、流浸膏剂的制备操作；会进行常见浸出制剂的质量检查。

2. 知识目标：

能掌握各种浸出制剂的制备工艺流程及操作注意事项；熟悉浸出制剂的含义、特点、分类与质量评价；了解各种浸出制剂制备过程所用的设备。

任务一　基础知识

一、浸出制剂的含义与特点

浸出制剂是指用适宜的浸出溶媒和方法浸出药材中的药用成分，直接制成或再经一定的加工处理制成的供内服或外用的一类药剂，包括汤剂、合剂、口服液剂、糖浆剂、煎膏剂、酒剂、酊剂、流浸膏剂与浸膏剂等。

浸出制剂具有以下特点：

1. 具有处方中各药用成分的综合疗效　浸出制剂与同一药材所浸出的单体化合物相比较，不仅疗效较好，有时还能呈现单体化合物不能起到的治疗效果。如阿片，若制成阿片酊，因其中含多种生物碱，除具有镇痛作用外，还有止泻功效，如用于腹泻兼有痉挛性疼痛时，用阿片酊效果较好，这充分显示了药材中多种成分的综合作用。

2. 作用缓和持久、毒性较低　因为浸出制剂中共存有辅助成分，能促进药用成分的吸收，延缓药用成分在体内的运转，增强制剂的稳定性或在体内转化成有效物质。例如鞣质可缓和生物碱的作用，并使药效延长。

3. 药用成分浓度较高、服用剂量少　浸出制剂除去了大部分无效成分与组织物质，相应地提高了药用成分的浓度，与原方相比较，服用量少，便于服用。同时某些药用成分经浸出方法处理后可增强其稳定性及疗效。

4. 部分浸出药剂可作为其他制剂的原料　浸出药剂在提取过程中，除药酒、酊剂等可直接由提取液制得外，部分提取液需经浓缩成流浸膏、浸膏等作为原料，供进一步制备其他药剂，如中药注射剂、浸膏片剂、气雾剂等。

5. 浸出药剂的质量控制比以纯化学药品为原料的药剂复杂　例如，固体浸出药剂易吸湿结块，甚至液化，崩解时限、溶散时限延长；液体浸出药剂易长霉发酵，产生沉淀或混浊，甚至水解等。因此，应有针对性地采取防范措施。

二、浸出制剂的种类

浸出制剂按浸出的溶媒和制备方法不同可分为以下几类：

1. 水浸出型制剂　系指以水为溶媒，在一定的加热条件下，浸出药材中的药用成分制成的含水浸出制剂，如汤剂、合剂等。

2. 醇浸出型制剂　系指在一定条件下，用适宜浓度的乙醇或酒为溶媒浸出药材中的药用成分制成的含醇浸出制剂，如酒剂、酊剂、流浸膏剂等。有少数流浸膏剂虽然采用水为溶媒浸出药材中的药用成分，但成品中仍需加适量乙醇。

3. 含糖型浸出制剂　一般指在含水或醇浸出型制剂的基础上，通过一定处理，加入适量蔗糖或蜂蜜制成，如煎膏剂、糖浆剂等。

4. 精制型浸出制剂　系指在含水或醇浸出型制剂的基础上经过精制处理后，再灌封于适当容器中经灭菌方法处理制成的浸出制剂，如口服液等。

5. 其他浸出剂型　除上述各种浸出剂型外，还有用药材提取物为原料制备的颗粒剂、片剂、浓缩丸剂、软膏剂、栓剂、气雾剂等。

任务二　汤剂制备技术

一、汤剂的含义与特点

汤剂系指饮片用水煎煮或用沸水浸泡，去渣取汁后制成的液体制剂，亦称“汤液”，供内服或外用。

汤剂具有的特点：①能适应中医辨证施治需要，随证加减处方；②可充分发挥处方中多种药用成分的综合疗效；③为液体制剂，吸收快，奏效迅速；④为多种剂型的起始操作，制法简单等。

但汤剂也存在一定的缺点，如使用不便，久置易发霉变质；携带不方便；儿童及昏迷的患者难以服用；脂溶性和难溶性成分浸出不完全等。汤剂在制备过程中，有些药用成分会被药渣再吸附、挥发性成分易逸散、不耐热成分分解、有些药用成分也会沉淀损失等，这些问题应引起重视和深入研究。

二、汤剂的分类

（一）按制法分类

1. 煮剂　是将药材加适量水后，煎煮去渣取汁所得的液体制剂。煮剂一般煎煮 2～3 次，合并药液后具有浓度适中、吸收快、奏效迅速、作用强等特点。

2. 煎剂　是将煎煮去渣得到的药液再经加热浓缩制成的液体制剂。其加热时间比较长，药液的浓度比较高。

3. 沸汤泡药　是将药材用沸水浸泡去渣所得的液体制剂。由于服用量和服用时间不定，随意饮用，故又称为"饮剂"。沸汤泡药加热时间短，温度比较低，药液味薄气清，主要用于清泻上焦热邪。

（二）按用途分类

1. 内服汤剂　是指通过口服，药液经胃肠道直接吸收后产生治疗作用的汤剂。此为汤剂的主要用途。

2. 外用汤剂　多用于局部治疗，有洗浴、熏蒸、含漱等。

三、汤剂的制备工艺流程和方法

（一）制备工艺流程

汤剂主要用煎煮技术制备，其制备工艺如下：原辅料准备与处理──→浸润──→煎煮──→过滤──→去渣取汁──→贮存。

（二）制备方法

1. 原辅料的准备与处理

（1）药材的准备：根据处方要求，将药材炮制合格，制成饮片，以保证煎煮质量，提高药效。

（2）溶剂：小量生产选用饮用水，大量生产用纯化水。

（3）煎器：煎煮汤剂所用的容器，传统采用沙锅或瓦罐，忌用铁或铜器煮药。沙锅性质稳定，锅底厚，导热均匀和缓，保温性强，水分蒸发量小，相对有利于保存对热不稳定的药用成分，自古沿用至今。但煎煮外用汤剂时可用铁锅煎煮，以取"以毒攻毒"之效。

2. 药材的浸润　除特殊品种外，一般药材在煎煮前应用冷水将其浸润，以利药用成分能很好地浸出来。依据药材性质，花、叶、草、茎等类药材浸泡的时间为 20～30 min，根、根茎、种子、果实类药材浸泡 60 min 左右即可。

3. 煎煮

（1）煎药的用水量：应根据药材用量及质地而定。传统经验是将饮片置煎锅内，加水至超过药面 3～5 cm 为度，第二煎可超过药面 1～2 cm；或按第一煎加水 8～10 倍，第二煎加水 6～8 倍，第三煎加水 5～6 倍；也有按每克药材加水约 10 mL 计算，然后将计算的总用水量的 70％加到第一煎药中，余下的 30％留作第二煎用。

（2）火候：煎药的火候直接影响浸出效果及煎液质量。汤剂的传统制备方法一般是用直火加热煎煮，武火至沸，文火保持微沸。用文火的目的是减慢水分的蒸发，有利于药用成分的浸出。现在有采用沙浴炖技术、高压蒸煮技术、夹层蒸汽煎煮技术、远红外煎煮技术等。

（3）煎煮时间：药材煎煮的时间必须根据药材的性质、煎煮次数、剂量大小而定，一般来说，解表药因多含挥发性成分，故第一次煎 10～15 min，第二煎 10 min；滋补药第一次煎 30～40 min，第二次煎 25～30 min；一般性药材，第一次煎 20～25 min；第二次煎 15～20 min。汤剂煎煮到规定时间后，应趁热过滤，防止煎液中的药用成分反渗到药渣中。

（4）煎煮次数：一般汤剂煎煮 2～3 次，若药用成分难于浸出或为滋补类药，可酌情增加煎煮次数，或延长煎煮时间。

（5）需特殊处理的药材：汤剂制备中，由于药材的性质不同、质地不同，故煎煮时应针对不同情况，采取不同的处理方法，以保证汤剂疗效。

知识链接：汤剂中药材的特殊处理

1. 先煎　即将某些药材先煎煮30 min甚至更长时间，再加入其他药材一同煎煮，其目的是提高药用成分的浸出率，降低药物的毒性。需要先煎的药材有：①质地坚硬的药材：矿石类、贝壳类、角甲类药材，如磁石、自然铜、青礞石、花蕊石、赤石脂、海蛤壳、石决明、珍珠母、瓦楞子、龟甲、鳖甲、水牛角、穿山甲等。可打碎先煎30 min。②有毒的药材：生川乌、生附子、雪上一枝蒿、生南星等。③药用成分难溶于水的药材：天竺黄、石斛、藏青果、火麻仁等。

2. 后下　即在其他药材煎煮5～15 min后再加入后下药材一同煎煮。目的是减少挥发性成分的损失，避免药用成分分解破坏。后下的药材有：①气味芳香、含挥发油多的药材：砂仁、豆蔻、沉香、降香、檀香、藿香、薄荷等，一般在其他药材煎煮5～10 min后入煎即可。②不耐久煎的药材：钩藤、大黄、苦杏仁、番泻叶等，一般在其他药材煎煮10～15 min后入煎。

3. 另煎　将药材置另一煎器中单独煎煮取汁，再兑入其他药材煎出液内，混合服用。目的是防止与其他药材共煎时被吸附于药渣或沉淀损失。另煎的药材一般是贵重药如人参、鹿茸等。

4. 包煎　把药材装入纱布袋，扎紧袋口后与其他药材一起煎煮。目的是防止药材沉于锅底引起糊化、焦化，或浮于水面引起溢锅；避免绒毛进入汤液，服用时刺激咽喉引起咳嗽。需包煎的药材有：①花粉类药材：如松花粉、蒲黄等。②细小种子类药材：如葶苈子、苏子等。③药材细粉：如六一散、黛蛤散等。④含淀粉、黏液质较多的药材：如北秫米、车前子、浮小麦等。⑤带有绒毛的药材：如旋覆花、金沸草等。

5. 冲服　即将药材磨成极细粉以汤液冲服或加入汤液中服用。目的是保证药效，减少药材损耗。需要冲服的药材有难溶于水的贵重药材如牛黄、三七、麝香、朱砂、羚羊角等。

6. 烊化　将药材加适量开水溶化，冲入汤液中或直接投入煎好的汤液中溶化后服用。目的是避免汤液的稠度太大，影响其他药用成分的煎出或被药渣吸附，影响疗效。需要烊化的有胶类或糖类药材，如阿胶、龟鹿二仙胶、蜂蜜、饴糖等。

7. 取汁兑服　将新鲜药材压榨取汁兑入汤液中服用，目的是保证鲜药的疗效。需要取汁兑服的药材有鲜生地、生藕、梨、生韭菜、鲜姜、鲜白茅根等。竹沥亦不宜入煎，可用火烤取汁兑入汤液中服用。

4. 去渣取汁　汤剂煎煮至规定时间，及时倾出药液，弃去药渣，合并，静置，取上清液服用。一般头煎取200 mL左右，二煎取100 mL左右，儿童酌减。煎液分2～3次服用。

5. 贮存　汤剂在室温条件下保存时间为1 d。

四、汤剂的质量评价

(一) 外观

汤剂外观似为混悬体，实为液体复合分散体系，应具有处方中药物的特殊气味，无焦煳气味，且无残渣、沉淀和结块。有胶类烊化加入者，应混合均匀，不结块沉降。有粉末状药物加入者，经搅拌应分散均匀，不结块，不沉降。

(二) 其他

《中国药典》(2010 年版) 一部无具体的检查项目，应视具体情况进行相应项目的检查。

五、典型汤剂举例

例 1 旋覆代赭汤

【处方】 旋覆花（包煎）15 g、党参 12 g、代赭石（先煎）30 g、甘草（炙）6 g、制半夏 12 g、生姜 9 g、大枣 4 枚。

【制法】 以上药材，将代赭石打碎入煎器内，加水 700 mL，煎煮 1 h，旋覆花用布包好，与其他的 5 味药材用水浸泡后煎器内共煎 30 min，滤取药液；药渣再加水 500 mL，煎煮 20 min，滤取药液。合并两次煎出液，静置，过滤，即得。

【功能与主治】 降逆化痰，益气和胃。用于胃虚气逆、痰浊内阻所致的嗳气频作，胃脘痞硬，反胃呕恶，口吐涎沫。

【制备操作要点】 ①代赭石较坚硬，故打碎并先煎 1 h。②旋覆花带绒毛用布包好，包煎，防止绒毛进入汤液，刺激喉咙引起咳嗽。

例 2 胶艾汤

【处方】 川芎 6 g、阿胶（烊化）6 g、甘草 6 g、艾叶 9 g、白芍 12 g、干地黄 12 g。

【制法】 以上药材，取出阿胶，将其余 5 味药置煎器内，加水 500 mL，煎煮 30 min，滤取药液；药渣再加水 400 mL，煎煮 20 min，滤取药液。合并两次煎出液，置煎器内，加入阿胶，文火烊化，即得。

【功能与主治】 补血调经，安胎止崩。用于血虚寒滞所致的小腹疼痛，崩漏不止，月经过多，妊娠下血，胎动不安，产后下血，淋漓不断。

【制备操作要点】 处方中的阿胶需要烊化处理，否则汤液的稠度太大，影响其他药用成分的煎出。

任务三　合剂制备技术

一、合剂的含义与特点

合剂系指饮片用水或其他溶剂，采用适宜方法提取制成的口服液体制剂（单剂量灌装者可称“口服液”)。

合剂与口服液是在汤剂的基础上改进和发展起来的新的中药制剂。其特点是：能保证

制剂的综合疗效，奏效快，易被吸收；而且比汤剂的服用量小，能大量生产，贮存时间长；还克服了汤剂不易携带，需临时煎煮的缺点。但合剂不能随症加减，故它不能代替汤剂；成品生产和贮存不恰当时易产生沉淀或霉变。目前多数合剂尚缺乏科学的质量检测方法和标准，有待于进一步深入研究，积累经验，使合剂质量更加完善和提高。

二、合剂的制备工艺流程及注意事项

合剂的制备工艺流程一般为：备料→浸提→净化→浓缩→分装→灭菌→成品。

按处方称取炮制合格的药材，按各品种项下规定的方法进行浸提，一般采用煎煮技术煎煮两次，每次煎煮1～2 h，滤液静置沉降后过滤；若处方中含芳香挥发性成分药材，可用“双提法”收集挥发性成分另器保存，备用；亦可根据药用成分的特性，选用不同浓度的乙醇或其他溶媒，用渗漉技术、回流技术等进行浸出；所得滤液浓缩至规定的相对密度，必要时加入矫味剂、防腐剂或着色剂，分装于灭菌瓶中密闭，灭菌。在制备过程中，也可选用先煎、后下、另煎、包煎、烊化等特殊处理方法，以确保合剂质量。

合剂在生产与贮藏期间应注意：①饮片应按各品种项下规定的方法提取、纯化，浓缩至一定体积，除另有规定外，含有挥发性成分的饮片宜先提取挥发性成分，再与余药共同煎煮。②可加适宜的附加剂，如防腐剂，如需加入其他附加剂，其品种与用量应符合国家标准的有关规定，不影响成品的稳定性，并应避免对产品与检验的干扰。必要时可加入适量的乙醇。③合剂若加蔗糖作为附加剂，除另有规定外，含蔗糖量应不高于 20%（g/mL）。④合剂应密封，置阴凉处贮存。

三、合剂的质量评价

（一）外观

除另有规定外，合剂应澄清，在贮存期间不得有发霉、酸败、异物、变色、产生气体或其他变质现象，允许有少量摇之易散的沉淀。

（二）装量

1. 单剂量灌装的合剂　按下述方法检查应符合规定：取供试品 5 支，将内容物分别倒入经校正的干燥量筒内，在室温下检视，每支装量与标示装量相比较，少于标示装量的不得多于 1 支，并不得少于标示装量的 95%。

2. 多剂量灌装的合剂　照《中国药典》（2010 年版）一部（附录Ⅻ C）最低量检查法检查，应符合规定。

（三）相对密度

合剂相对密度按照《中国药典》（2010 年版）一部（附录Ⅶ A）相对密度测定法测定，应符合规定。

（四）pH 值

合剂 pH 值按照《中国药典》（2010 年版）一部（附录Ⅶ G）pH 值测定法测定，应符合规定。

（五）微生物限度

合剂微生物限度按照《中国药典》（2010 年版）一部（附录XIII C）微生物限度检查

法检查，应符合规定。

四、典型合剂举例

例 1　桂枝合剂

【处方】 桂枝 215 g、白芍 215 g、甘草（蜜炙）143 g、生姜 215 g、大枣 215 g。

【制备】 以上 5 味药，桂枝蒸馏挥发油，蒸馏后的水溶液另器收集，药渣与甘草、大枣加水煎煮 3 次，每次 2 h，合并煎液，过滤，滤液与上述水溶液合并，浓缩至约 900 mL；白芍、生姜按渗漉法用 50%乙醇作浸出溶媒，浸渍 24 h 后进行渗漉，漉液浓缩后，与浓缩液合并，静置、过滤，滤液浓缩至约 1 000 mL，加入苯甲酸钠 3 g，放冷，加入桂枝挥发油，加水调整总量至 1 000 mL，搅匀，即得。

【功能与主治】 本品温中补虚，缓急止痛。用于脾胃虚寒，脘腹疼痛，喜温喜按，嘈杂吞酸，食少，心悸，胃及十二指肠溃疡。

【处方分析】 桂枝、白芍、甘草、生姜、大枣均为药物，苯甲酸钠为防腐剂。

【制备操作要点】 ①将处方中的桂枝先提取挥发油，药渣再与甘草、大枣加水煎煮。②将白芍、生姜按渗漉法用 50%乙醇作浸出溶媒进行渗漉，收集 85%的初漉液，续渗漉液进行浓缩后与收集的初渗漉液、水煎浓缩液合并。

例 2　清喉咽合剂

【处方】 地黄 180 g、麦冬 160 g、玄参 260 g、连翘 315 g、黄芩 315 g。

【制法】 以上 5 味，粉碎成粗粉，按渗漉法，用 57%乙醇作溶媒，浸渍 24 h 后，以 1 mL/min 的速度缓缓渗漉，收集漉液约 6 000 mL，减压回收乙醇，并浓缩至约 1 400 mL，取出，加水 800 mL，煮沸 30 min，静置 48 h，滤过，滤渣用少量水洗涤，洗液并入滤液中，减压浓缩至约 1 000 mL，加苯甲酸钠 3 g，搅匀，静置 24 h，滤过，加水使成 1 000 mL，搅匀，即得。

【功能与主治】 养阴清肺，利咽解毒。用于阴虚燥热、火毒内蕴所致的咽喉肿痛、咽干少津、咽部白腐有苔膜、喉核肿大；局限性的咽白喉、轻度中毒型白喉、急性扁桃体炎、咽峡炎见上述证候者。

【制备操作要点】 ①由于方中药用成分溶于水和乙醇，先用渗漉技术用 57%乙醇浸提出醇溶性成分，再用煎煮技术浸提出水溶性成分。②为了减少药用成分的损失，滤渣用少量水洗涤。

任务四　糖浆剂制备技术

一、糖浆剂的含义与特点

糖浆剂系指含有提取物的浓蔗糖水溶液。除另有规定外，糖浆剂的含糖量应不低于 45%（g/mL）。单纯的蔗糖近饱和水溶液为"单糖浆"，含糖量为 85%（g/mL）。

糖浆剂能掩盖药物的不适气味，改善口感，利于服用，特别适合儿童服用。因中药糖浆剂大部分含高分子浸出物，或直接混悬有少量药材细粉，所以从分散体系角度看，它属

于胶体溶液或混悬液型液体制剂。但糖浆剂在制备时，通常是浸出药材中的药用成分后加单糖浆或直接加入蔗糖配制而成，所以糖浆剂又列入含糖型浸出制剂。

知识链接：糖浆剂与煎膏剂的区别

煎膏剂中多含滋补性药材，用蜂蜜、冰糖等糖类作辅料，不加着色剂和防腐剂，以滋补为主兼有缓和治疗作用，多用于滋补调理；糖浆剂一般以治疗为主，只用蔗糖作辅料，必要时需加矫味剂、着色剂和防腐剂，以治疗为主兼有微弱的滋补效能，多用于治疗疾病。

制备糖浆剂的蔗糖应符合《中国药典》（2010年版）规定，蔗糖应是精制的无色或白色干燥的结晶，极易溶于水，水溶液较稳定，但在加热时，特别是酸性条件下易水解转化为葡萄糖和果糖（又称转化糖），其甜度比蔗糖高，具有还原性，可延缓易氧化药物的变质；较高浓度的转化糖在糖浆中还能防止在低温中析出蔗糖结晶。果糖易使制剂的颜色变深暗，微生物在单糖中也比在双糖中容易生长，制备时应控制好加热的温度和时间。

糖浆剂根据其组成和用途的不同可分为以下几类：

（1）赋形糖浆：又称矫味糖浆，主要用于中药药剂的配方矫味或赋形，如单糖浆、橙皮糖浆、姜糖浆、甘草糖浆等。

（2）药用糖浆：又称含药糖浆，主要用于治疗疾病，如五味子糖浆、灵芝糖浆、小儿急支糖浆等。

二、糖浆剂的制备工艺流程和方法

（一）制备工艺流程

制备工艺流程为：备料──→浸出──→净化──→浓缩──→配制──→滤过──→分装──→成品。

（二）制备方法

1. 药材的准备　按处方要求将药材炮制合格，准确称量；根据浸出技术的不同，将药材制成饮片、粗末或粗粉，备用。

2. 蔗糖的处理　若是未经提纯的蔗糖，精制后才能使用；若用糖浆进行配制，则应将蔗糖制成单糖浆。

3. 浸出、净化、浓缩　详见项目六“中药浸提技术”有关内容。

4. 配制　糖浆剂的配制方法分为溶解法和混合法两种。

（1）溶解法：系指在精制浓缩液中直接加入蔗糖溶解制成糖浆剂的方法。①热溶法：将蔗糖加入沸纯化水或中药浓缩液中，加热使溶解，滤过，自滤器上补充纯化水至规定量即得。其特点是溶解快，制得的糖浆易于过滤澄清，且能借加热杀死微生物，成品易于保存。但加热时间过长或温度过高会导致转化糖含量增加，产品颜色变深。本法适用于单糖浆、不含挥发性成分的糖浆、受热较稳定的药物糖浆及有色糖浆的制备，不适于含有机酸糖浆剂的制备。②冷溶法：在室温下将蔗糖溶解于纯化水或冷中药浓缩液中，待完全溶解后，滤过，即得。其特点是所制糖浆的色泽较浅或呈无色，转化糖含量较少。但糖的溶解时间较长，生产过程中容易受微生物污染。本法适用于单糖浆和不宜用热溶法制备的糖浆剂，如含挥发油或挥发性药材的糖浆。

（2）混合法：将中药浓缩液与单糖浆直接混合制成糖浆剂的方法。操作时，一般是先

将药材加工成饮片，按规定技术浸出、滤过，滤液浓缩至规定浓度。蔗糖按溶解法制成单糖浆。然后将浓缩液、单糖浆、其他药物以及需要加入的附加剂混合均匀，补充纯化水至全量，即得。

无论采用什么方法进行配制，均应在清洁避菌的环境中进行，若需加入挥发性物质，则应将糖浆剂冷至适当温度时方可加入。

5. 滤过　糖浆配制好后，按规定方法静置一定时间，先用筛网初滤，再用微孔滤膜进行精滤。必要时应加入澄清剂加速沉降以利于过滤。

糖浆剂在贮存一段时间后会产生沉淀，其原因是药材浸出液中存在高分子和小颗粒物料的缘故。《中国药典》(2010年版）规定：糖浆剂在贮存期间允许有少量摇之易散的沉淀。因此，对沉淀物应具体分析，若沉淀物为无效成分，则应加强净化手段加以除去；若沉淀物是工艺规定的药材细粉，则可选用少量琼脂、明胶等作助悬剂或酌加适量稳定剂如甘油等；对浸出液中的高分子物质和热溶冷沉物质，不能简单地将其视为"杂质"加以除去，而应加入适量表面活性剂，既能使某些难溶性物质溶解度增加，又可阻止高分子胶态粒子聚集。

6. 分装　过滤后的澄清糖浆液应及时地分装于灭菌的洁净干燥容器中，原则上是当天配制的糖浆液要当天分装完毕。一般分装在有刻度的玻璃瓶或塑料瓶中，用瓶盖塞紧盖严。趁热分装的糖浆剂应将瓶倒立放置，冷却后再放正。贴上标签。

7. 贮存　除另有规定外，糖浆剂应密封，置阴凉处贮存。

三、糖浆剂的质量评价

(一) 外观性状

糖浆剂除另有规定外，糖浆剂应澄清。在贮存期间不得有发霉、酸败、产生气体或其他变质现象，允许有少量摇之易散的沉淀。

(二) 蔗糖含量

糖浆剂除另有规定外，含蔗糖量应不低于45%（g/mL)。

(三) 装量

单剂量灌装的糖浆剂装量检查方法与合剂相同；多剂量包装的糖浆剂，照《中国药典》(2010年版）一部（附录ⅫC）最低装量检查法检查，应符合规定。

(四) 其他

糖浆剂相对密度、pH值、微生物限度检查方法参见合剂的有关内容。

四、典型糖浆剂举例

例1　单糖浆

【处方】 蔗糖850 g，纯化水加至1 000 mL。

【制法】 取纯化水450 mL，煮沸，加入蔗糖，搅拌溶解后，加热至100 ℃，用脱脂棉或几层纱布滤过，自滤器中添加适量纯化水，使其冷至室温时为1 000 mL，搅匀，即得。

【制备操作要点】 ①大量生产时常用装有搅拌器的镀锡蒸气夹层锅加热，用压滤机加适宜的纤维滤材滤过。难以滤清的糖浆可在加热前加入少许鸡蛋白（或其他澄清剂）搅

匀，当蛋白受热凝固时将杂质微粒吸附，利于滤清。热溶法需时短，且能杀菌，有利于糖浆剂的保存，但色泽较深。②亦可用冷溶法制备，将蔗糖装于渗漉筒内，用水渗漉（1 000 mL糖浆的用水量约为460 mL）。一般需反复渗漉至全部蔗糖溶尽为止。该法需时久，卫生条件要求严格，但制得的糖浆几乎无色。

例2　复方百部止咳糖浆

【处方】 百部（蜜炙）100 g、黄芩100 g、苦杏仁50 g、桔梗50 g、桑白皮50 g、麦冬25 g、天南星（制）50 g、知母25 g、枳壳（炒）50 g、陈皮100 g、甘草25 g。

【制法】 以上11味，加水煎煮二次，第一次煎煮3 h，第二次煎煮2 h，滤过，合并两次煎液，滤液蒸发至适量。另取蔗糖650 g加水煮沸，待溶解后，滤过，浓缩制成糖浆，与上述蒸发浓缩液混匀，煮沸，放冷，加入防腐剂与香精，并用纯化水稀释至1 000 mL，即得。

【功能与主治】 用于肺热咳嗽，痰黄稠，百日咳。

【处方分析】 百部、黄芩、苦杏仁、桔梗、桑白皮、麦冬、天南星、知母、枳壳、陈皮、甘草均为药物；蔗糖具有矫味作用，防腐剂具防腐作用，香精具掩盖方中不良气味的作用。

【制备操作要点】 ①制备时注意控制加热的时间，采用热溶技术制备的糖浆剂，因含转化糖较多，长期贮存后成品的色泽变深。②蔗糖的品质影响成品的质量，应选择符合《中国药典》标准的蔗糖为原料。

任务五　酒剂与酊剂制备技术

一、酒剂与酊剂的含义

酒剂系指饮片用蒸馏酒提取制成的澄清液体制剂，又称药酒，供内服、外用或内外兼用。酒含有微量酯类、酸类、醛类等成分，气味醇香特异，是一种良好的浸取溶媒，药材中的多种药用成分皆溶于酒中。

酒味甘辛性大热，能通血脉，行血活络，并能引药上行和助长药效，适用于治疗风寒湿痹、血瘀痛经及跌打损伤等症。但儿童、孕妇及心脏病和高血压患者不宜服用。内服酒剂可加适量的矫味剂和着色剂。

知识链接：酒剂的起源

我国的酿酒历史十分久远，早在距今4 000多年前的夏代，仪狄开始人工制酒，据《战国策》和《说文》记载："仪狄酒，禹饮而甘之。""古者仪狄作酒醪，禹尝之而美"。到殷商时代，酿酒更为普遍，不少村寨、部落都有酿酒作坊，国人饮酒成风，其最后一代帝王纣更是"以酒为池一作长夜之饮"，终而亡国丧身。考古学家们在河南安阳殷墟中发现了酿酒的作坊遗址，说明当时酿酒业已相当发达。到公元前10世纪的西周，酿酒业已发展成为一个相当大的产业，当局设有专门掌管酿酒的官职，如"酒正"、"浆人"、"大酋"等。据考查，人们最初将药与酒结合，并非用于治病，而是为了增加酒的色泽和香味，大约到了战国时期才发现中药与酒制作而成的"药酒"

有治病作用，于是药酒治病开始发展起来。

酊剂系指饮片用规定浓度的乙醇提取或溶解而制成的澄清液体制剂，也可用流浸膏剂稀释制成，供口服或外用。酊剂因服用剂量较小，故一般不加矫味剂和着色剂。除另有规定外，含有毒性药物的酊剂，每 100 mL 相当于原饮片 10 g；其有效成分明确者，应根据其半成品的含量加以调整，使符合各酊剂项下的规定。其他酊剂，每 100 mL 相当于原饮片 20 g。

二、酒剂与酊剂的制备工艺流程和方法

（一）酒剂的制备工艺流程和方法

酒剂的生产工艺流程为：备料──→浸出──→静置、过滤──→包装──→成品。

1. 备料

（1）药材的处理：按处方要求将药材加工炮制合格，一般应适当切成片、段、块、丝或制成粗粉。

（2）酒的选用：酒剂用酒应符合《食品卫生国家标准》关于蒸馏酒质量标准的规定，生产内服酒应用谷类酒为原料。蒸馏酒的浓度和用量均应符合各品种制法项下的规定。一般祛风湿类酒剂所用的酒浓度可高些，而滋补类酒剂的酒浓度可低些。

（3）矫味剂与着色剂：为了增加酒剂的色香味，掩盖其不良臭味，可在酒剂中加入矫味剂与着色剂。常用的有：①矫味剂：用于酒剂的矫味剂有糖或蜂蜜。糖有冰糖、蔗糖、红糖等。用糖作酒剂的矫味剂成本低，澄明度好。蜂蜜具有矫味及治疗功能，多用于滋补类酒剂，但澄明度差，一般使用炼蜜。②着色剂：酒剂通常为红棕色，可用焦糖或应用处方中的有色药材如红花、栀子、姜黄、紫草、红曲等作为着色剂。

2. 浸出　可用冷浸技术、温浸技术、渗漉技术或其他制备技术。

（1）冷浸技术：即在常温条件下进行浸渍的技术。将药材加工炮制合格后，置适宜的容器中，加入规定量的蒸馏酒，密闭浸渍，每日搅拌 1～2 次，一周后改为每周搅拌 1 次，除另有规定外，浸渍 30 d 以上。取上清液，压榨药渣，榨出液与上清液合并。此法制得的成品澄明度较好，但浸渍时间较长。

（2）温浸技术：药材在 40～60 ℃的条件下进行浸渍的技术。适宜于耐热药材制备酒剂。将药材加工炮制合格后，置适宜的容器中，加入规定量蒸馏酒，搅匀密闭，水浴或蒸汽加热至微沸后立即取下，倾入另一有盖容器中，浸泡 30 d 以上，每日搅拌 1～2 次，滤过，压榨药渣，榨出液与滤液合并。本技术温度高，药用成分浸出完全，时间短，但澄明度较差。且酒与挥发性成分易挥发损失。

（3）渗漉技术：以蒸馏酒为溶媒，按渗漉技术操作，收集渗漉液，若处方中需加矫味剂或着色剂者，可加至渗漉完毕后的药液中。

（4）其他制备技术：可用回流技术等进行浸出。

3. 静置、过滤　将上述浸提技术制得的浸出液静置，待杂质充分沉淀后取上清液，滤过。需加矫味剂或着色剂的酒剂应在浸出完毕后加入，搅匀，密闭静置，澄清，滤过。

4. 包装与贮存　将检验合格的酒剂灌装于洁净的细口中性玻璃瓶内，密封，置阴凉处贮存。

（二）酊剂制备方法

酊剂可用浸渍技术、渗漉技术、溶解法和稀释法制备。

1. 溶解法和稀释法　取药材粉末或流浸膏，加规定浓度的乙醇适量，溶解或稀释，静置，必要时滤过，即得。如复方樟脑酊、远志酊等。

2. 浸渍技术　取适当粉碎的药材，置有盖容器中，加入适量溶媒，密闭，搅拌或振摇，浸渍 3～5 d 或规定的时间，倾取上清液，再加入溶媒适量，依法浸渍至有效成分充分浸出，合并浸出液，加溶媒至规定量后，静置 24 h，滤过，即得。如十滴水等。

3. 渗漉技术　用适量溶媒渗漉，至渗漉液达到规定量后，静置，滤过，即得。如颠茄酊等。

酊剂久置产生沉淀时，在乙醇量和有效成分含量符合各品种项下规定的情况下，可滤过除去沉淀。除另有规定外，酊剂应置遮光容器内密封，置阴凉处贮存。

三、酒剂与酊剂的质量评价

（一）酒剂的质量评价

1. 外观　酒剂应澄清，在贮存期间允许有少量摇之易散的沉淀。

2. 乙醇量　按照《中国药典》（2010 年版）一部乙醇量测定法（附录ⅨM）测定，应符合各品种项下的规定。

3. 总固体　酒剂一般应做总固体检查，并应符合各品种项下的有关规定。

4. 甲醇量检查　按照《中国药典》（2010 年版）一部甲醇量检查法（附录ⅨT）检查，应符合规定。

5. 装量　按照《中国药典》最低装量检查法（附录ⅫC）检查，应符合规定。

6. 微生物限度　按照《中国药典》（2010 年版）一部（附录ⅩⅢC）检查，细菌数 1 mL 不得超过 500 个，霉菌和酵母菌数 1 mL 不得超过 100 个，大肠埃希菌 1 mL 不得检出。

（二）酊剂的质量评价

酊剂应为澄清液体，久置产生沉淀时，在乙醇量和有效成分含量符合各品种项下规定的情况下，可滤过除去沉淀。

酊剂的乙醇量、药物含量等按《中国药典》（2010 年版）一部附录中规定的方法测定，应符合规定。装量与微生物限度检查与合剂相同。

四、典型酒剂与酊剂举例

例 1　舒筋活络酒

【处方】　木瓜 45 g、桑寄生 75 g、玉竹 240 g、续断 30 g、川牛膝 90 g、当归 45 g、川芎 60 g、红花 45 g、独活 30 g、羌活 30 g、防风 60 g、白术 90 g、蚕沙 60 g、红曲 180 g、甘草 30 g。

【制法】　以上 15 味，除红曲外，其余木瓜等 14 味药材粉碎成粗粉；另取红糖 555 g，溶解于白酒 11 100 g 中，照渗漉技术，用红糖酒作溶剂，浸渍 48 h 后，以 1～3 mL/min 的速度进行渗漉，收集渗漉液，加入红曲溶解，静置，滤过，即得。

【功能与主治】　祛风除湿，舒筋活络。用于风寒湿痹，筋骨疼痛，四肢麻木。

【处方分析】 木瓜、桑寄生、玉竹、续断、川牛膝、当归、川芎、红花、独活、羌活、防风、白术、蚕沙、红曲及甘草均为药物；红糖作为矫味剂，乙醇作为溶媒。

【制备操作要点】 ①因为采用糖酒溶剂提取药用成分，故药材粉碎的不能过细，应粉碎成粗粉，否则，影响渗漉效果。②控制渗漉的速度，以 1～3 mL/min 的速度进行渗漉为宜。

例 2 复方土槿皮酊

【处方】 土槿皮 20 g、水杨酸 6 g、苯甲酸 12 g，75%乙醇加至 200 mL。

【制备】 取土槿皮粗粉，以 75%的乙醇 90 mL 为浸出溶媒，浸渍 3～5 d，滤过，残渣压榨，滤液与压榨液合并，静置 24 h，滤过，自滤器上添加 75%乙醇，搅匀，将水杨酸及苯甲酸加入滤液中溶解，加 75%乙醇适量使成 200 mL，搅拌均匀，滤过，即得。

【功能与主治】 本品能软化角质、杀菌、治疗汗疱型、糜烂型的手足癣及体股癣等。湿疹起疱或糜烂的急性炎症期忌用。

【处方分析】 土槿皮及水杨酸为药物，苯甲酸为防腐剂，乙醇为溶媒。

【制备操作要点】 要严格控制所用药材的质量。浸出用乙醇浓度应适宜，使有效成分提取完全。在浸渍和渗漉过程中要防止乙醇挥发，要注意季节温度变化，以免影响浸出效果。

任务六 流浸膏剂与浸膏剂制备技术

一、流浸膏剂与浸膏剂的含义

流浸膏剂、浸膏剂系指饮片用适宜的溶媒提取，蒸去部分或全部溶媒，调整至规定浓度而制成的制剂。

流浸膏剂与浸膏剂含药材量都很高，除另有规定外，流浸膏剂每 1mL 相当于原药材 1g，浸膏剂每 1g 相当于原药材 2～5g。若浸膏剂含水量为 15%～20%，具有黏性呈膏状半固体时称为稠浸膏；若其含水量在 5%，呈干燥块或粉末状固体时称干浸膏。稠浸膏可用甘油、液状葡萄糖调整含量，而干浸膏可用淀粉、乳糖、蔗糖、氧化镁、磷酸钙、药渣细粉等调整含量。

二、流浸膏剂与浸膏剂的制备工艺流程和方法

（一）流浸膏剂的制备工艺流程和方法

流浸膏剂的生产工艺流程为：备料——→渗漉——→浓缩——→调整浓度——→包装——→成品。

除另有规定外，流浸膏剂用渗漉技术制备，也可用浸膏剂稀释制成。用渗漉技术浸提时应先收集 85%药材量的初漉液另器保存，续漉液经低温浓缩后与初漉液合并，调整浓度至规定，静置，取上清液分装即得。若药用成分明确者，应作含量测定。若溶媒为水，且药用成分又耐热，可不必收集初漉液，将全部渗漉液常压或减压浓缩后，加适量乙醇作防腐剂。

流浸膏剂制备时所用的溶媒用量一般为药材量 4～8 倍。富含油脂的药材在制成流浸

膏时应先脱脂后再提取。

流浸膏剂应置棕色遮光容器内密封，置阴凉处贮存。

（二）浸膏剂的制备工艺流程和方法

浸膏剂的制备工艺流程为：备料──→煎煮或渗漉──→浓缩──→调整浓度──→包装──→成品。

除另有规定外，浸膏剂可用煎煮技术或渗漉技术制备，全部煎煮液或渗漉液应低温浓缩至稠膏，加稀释剂或继续浓缩至规定的量。制备干浸膏时，干燥操作往往比较费时，生产中可将浸膏摊铺在涂油或撒布一层药粉或淀粉的烘盘内，在 80 ℃以下干燥，制成薄片状物；也可在浸膏中掺入适量药粉或淀粉稀释后再干燥；也可采用喷雾干燥技术，直接将其制成干浸膏粉，达到既能缩短干燥时间，又能防止药用成分分解或失效的目的。

三、流浸膏剂与浸膏剂的质量评价

（一）流浸膏剂的质量评价

1. 外观　为棕色或棕褐色或红棕色液体。

2. 鉴别　应具备各药材中药用成分的特殊鉴别反应。

3. 含量测定　药用成分明确者，按规定测定含量，应符合规定。药用成分不明确者，测定总固体量，应符合规定范围。

4. 乙醇量　流浸膏剂一般应检查乙醇量，检查方法按照《中国药典》（2010 年版）一部（附录Ⅸ M）乙醇量测定法测定，应符合各品种项下的规定。

5. 其他　装量、微生物限度检查方法与合剂相同。

（二）浸膏剂的质量评价

浸膏剂外观、鉴别、理化检查（如干燥失重、总灰分、水中不溶物等）按照《中国药典》（2010 年版）一部附录中的方法检查，应符合各品种该项下的规定。含量测定应符合各品种项下的规定。

四、典型流浸膏剂与浸膏剂举例

例 1　刺五加浸膏

【处方】 刺五加 1 000 g、75％乙醇适量。

【制法】 取刺五加 1 000 g，粉碎成粗粉，加入 7 倍量的 75％乙醇，连续回流提取 12 h，滤过，滤液回收乙醇，浓缩成浸膏 50 g，即得。

【功能与主治】 益气健脾，补肾安神。用于脾肾阳虚，体虚乏力，食欲缺乏，腰膝酸痛，失眠多梦。

【制备操作要点】 浓缩时注意控制温度和加热的方式。

例 2　当归流浸膏

【处方】 当归 1 000 g、70％乙醇适量。

【制备】 取当归粗粉 1 000 g，照流浸膏剂与浸膏剂项下的渗漉技术，用 70％乙醇作溶媒，浸渍 48 h，缓缓渗漉，收集初漉液 850 mL，另器保存，继续渗漉，至漉液近无色或微黄色为止，收集续漉液，在 60 ℃以下浓缩至稠膏状，加入初漉液 850 mL，混匀，用 70％乙醇稀释至 1 000 mL，静置数日，滤过，即得。

【功能与主治】 养血调经。用于血虚血瘀所致的月经不调、痛经。

【制备操作要点】 乙醇的浓度、当归粉碎度、装筒质量及渗漉速度均影响当归流浸膏质量。

任务七　煎膏剂制备技术

一、煎膏剂的含义与特点

煎膏剂系指饮片用水煎煮，取煎煮液浓缩，加炼蜜或糖（或转化糖）制成的半流体制剂。主要供内服。

煎膏剂俗称“膏滋”，是中药药剂四大传统剂型之一。由于药材经煎煮浓缩并含较多的炼蜜或糖（或转化糖），故该剂型味甜可口，服用方便，易于贮存。煎膏剂以滋补为主，兼有缓慢的治疗作用，多用于慢性疾病或体质虚弱患者的治疗，也适于小儿用药。中医临床上常将止咳、活血通经、滋补性以及抗衰老方剂制成煎膏剂应用。

二、煎膏剂的制备工艺流程和方法

（一）制备工艺流程

煎膏剂的制备工艺流程为：备料──→煎煮浓缩──→加糖收膏──→包装──→成品。

（二）制备方法

1. 药材的处理　按处方要求将药材加工炮制合格，准确称量配齐。一般药材加工成饮片；若为新鲜药材如桑葚、雪梨等应先去果核和腐烂部分，洗净后压榨取汁备用，药渣加水煎煮浓缩；胶类药材如阿胶、鹿角胶等应采用烊化的方法制成胶液，在加糖前加入清膏中；细料药应粉碎成细粉，收膏后待煎膏冷却后加入煎膏中搅匀。

2. 辅料　煎膏剂中常用蜂蜜、蔗糖、冰糖、红糖、饴糖作辅料。无论采用何种辅料，在加入清膏前均应炼制，其目的在于除去杂质及部分水分，杀死微生物及酶，防止“返砂”（煎膏剂制成后出现糖的结晶的现象）。

（1）蜂蜜的炼制：详见“蜜丸制备技术”项下相关内容。

（2）糖的炼制：糖的炼制方法，一般可按糖的种类及质量加适量水进行炼制。如蔗糖可加3%～6%的水，用高压蒸汽或直火加热煮沸30 min，加0.1%酒石酸，继续加热炼制，不断搅拌至糖液呈金黄色、透明、清亮，此时转化糖的转化率在60%以上，含水量约22%。由于各种糖的水分含量不相同，故炼糖时应随实际情况掌握时间和温度。一般冰糖的含水量较少，炼制时间宜短，且应在开始炼制时加适量水，以免引起焦糊；饴糖含水量较多，炼制时可不加水，炼制时间较长；红糖含杂质较多，转化后一般加糖量2倍的水稀释，静置适当时间，除去沉淀备用。

3. 煎煮浓缩　根据药材性质进行煎煮，一般药材应加水煎煮2～3次，每次1～3 h，随时补充沸水以免焦糊。煎液用适宜的滤器过滤。

将滤液置蒸发锅中，先以武火加热至沸腾，当浓度变稠时改用文火，不断搅拌，继续浓缩至规定的相对密度，或取少许浓缩液滴于牛皮纸上以液滴周围不渗水为度，即得“清

膏”。

4. 加糖收膏　将炼蜜或糖冷却至 100 ℃，加入清膏中。炼蜜或糖的用量，除另有规定外，一般不超过清膏量的 3 倍。收膏时随着稠度增加，加热温度可相应降低，并需不断搅拌和除去液面上的浮沫。收膏稠度视品种而定，一般是夏天宜老、冬天宜嫩。《中国药典》（2010 年版）以相对密度控制煎膏剂的稠度。药材细粉在煎膏冷却后加入，搅拌混匀。

5. 包装　煎膏剂制备好后应放冷后分装于清洁、干燥、无菌的广口容器中，密封，置阴凉处贮存。

三、煎膏剂的质量评价

（一）外观

煎膏剂应无焦臭、无异味、无糖的结晶析出。

（二）相对密度

相对密度按照《中国药典》（2010 年版）（附录Ⅶ A）相对密度测定法测定，应符合规定。除另有规定外，应符合各品种项下的有关规定。凡加药材细粉的煎膏剂，不检查相对密度。

（三）不溶物

取供试品 5 g，加热水 200 mL，搅拌使溶化，放置 3 min 后观察，不得有焦屑等异物（微量细小纤维、颗粒不在此限）。

加药材细粉的煎膏剂，应在未加入药粉前检查，符合规定后方可加入药粉。加入药粉后不再检查不溶物。

（四）其他

煎膏剂装量检查、微生物限度检查与合剂相同。

四、典型煎膏剂举例

例 1　益母草膏

【处方】 益母草 125 g、红糖 31.5 g。

【制备】 取益母草洗净切碎，置锅中，加水高于药材 3～4 cm，煎煮两次，每次 0.5 h，合并煎液，滤过，滤液浓缩成相对密度为 1.21～1.25（80～85 ℃）的清膏。称取红糖，加糖量 1/2 的水及 0.1%酒石酸，直火加热熬炼，不断搅拌，至呈金黄色时，加入上述清膏，继续浓缩至相对密度为 1.4 左右，即得。

【功能与主治】 活血调经，用于经闭、痛经及产后瘀血腹痛。

【制备操作要点】 ①控制加水量及煎煮时间，浓缩时注意火力大小的变化，开始用武火，后改为文火。②炼糖时应注意加热的温度和时间，控制炼制的程度。③收膏时使用文火，防止焦煳。

例 2　二冬膏

【处方】 天冬 500 g、麦冬 500 g。

【制备】 以上 2 味，加水煎煮 3 次，第一次 3 h，第二、三次各 2 h，合并煎液，滤过，滤液浓缩成相对密度为 1.21～1.25（80 ℃）的清膏。每 100 g 清膏加炼蜜 50 g，混

匀，即得。

【功能与主治】 养阴润肺，用于肺阴不足引起的燥咳痰少，痰中带血，鼻干咽痛。

【制备操作要点】 ①天冬及麦冬的煎煮合并液浓缩时注意控制相对密度为1.21～1.25（80℃）。②清膏与炼蜜应混匀。

思考题

1. 简述浸出制剂的含义、特点及分类。
2. 合剂与汤剂相比有哪些优点？
3. 浸膏剂与流浸膏剂有哪些区别？
4. 酒剂与酊剂的异同点有哪些？

（刘英波）

项目九　液体制剂制备技术

教学目标

1. 能力目标：

熟练掌握各类液体制剂的制备操作；能根据液体制剂的要求选择合适的附加剂，并能对各类液体制剂进行质量检查。

2. 知识目标：

能掌握各种液体制剂的含义、分类、特点、制备技术；熟悉混悬剂、乳剂的有关稳定性方面的内容，乳化剂的种类以及各类液体制剂的质量评价；了解高分子溶液、胶体溶液。

任务一　基础知识

一、液体制剂的含义与特点

（一）液体制剂的含义

液体制剂系指将药物分散在液体分散介质中制成的供内服或外用的液态剂型。液体制剂的分散相可以是固体、液体或气体药物。在一定条件下药物分别以分子、离子、胶粒、颗粒、液滴或其他混合形式存在于分散介质中，形成溶液剂、胶体溶液、混悬剂或乳剂等。药物的分散状态不同，对疗效或毒性都有影响。

（二）液体制剂的特点

（1）药物以分子、细小微粒及液滴分散于液体溶剂中，分散度大，可直接通过生物膜吸收，比相应的固体制剂吸收快、作用迅速。

（2）易控制浓度，减少对胃肠道的刺激性。某些固体药物，如溴化物口服后局部浓度过高，对胃肠道有刺激性，制成液体制剂易调整浓度，减少局部刺激性。

（3）便于分剂量，服用方便，尤其适合老年患者和婴幼儿。

（4）液体制剂可掩盖药物的不良臭味，如O/W（油/水）型乳剂和混悬剂。

（5）一些药物制成混悬剂可增加药物的稳定性或具有缓释作用。

（6）给药途径广泛，能内服也可以外用，也可用于腔道。

但是，液体制剂也存在一些缺点：①稳定性差，液体制剂中的药物若化学性质不稳定，则易发生水解反应降低药效，甚至失效；非均相液体制剂中的药物分散度大，易产生

物理不稳定性；水性液体制剂易霉变，常需要加入防腐剂；非水溶剂常有药理作用。②液体制剂体积较大，携带、运输、贮存不方便。③对包装材料要求较高，药物与包装材料易产生配伍禁忌。

二、液体制剂的分类和质量要求

（一）液体制剂的分类

1. 按分散系统分类　液体制剂中的药物可以是固体、液体甚至气体。药物以分子、离子、胶体粒子、微粒、液滴状态分散于分散介质中形成分散体系。药物为分散相，溶剂为分散介质。根据分散相粒子大小及分散情况的不同，分散体系可分为真溶液型液体制剂、胶体溶液、乳剂型液体制剂和混悬型液体制剂类。分散体系的分类见表 9－1。

表 9－1　分散体系的分类

<table>
<tr><th colspan="2">类型</th><th>分散相大小（nm）</th><th>特征</th></tr>
<tr><td colspan="2">真溶液型液体制剂</td><td><1</td><td>分散相为分子或离子，能透过半透膜；溶液透明，状态稳定</td></tr>
<tr><td rowspan="2">胶体溶液</td><td>高分子溶液</td><td rowspan="2">1～100</td><td>分散相为高分子，不能透过半透膜；溶液不透明，是热力学稳定体系，扩散慢</td></tr>
<tr><td>溶胶</td><td>分散相为胶粒，不能透过半透膜；溶液不透明，具丁铎尔效应；是热力学不稳定体系，扩散慢</td></tr>
<tr><td colspan="2">乳剂型液体制剂</td><td>>100</td><td>分散相为液体微粒，不能透过半透膜；溶液乳状；是动力学和热力学不稳定体系</td></tr>
<tr><td colspan="2">混悬型液体制剂</td><td>>500</td><td>分散相为固体微粒，不能透过半透膜；溶液混浊，是动力学和热力学不稳定体系</td></tr>
</table>

2. 按给药途径分类　液体制剂按给药途径不同有以下类型：

（1）内服液体制剂：如合剂、糖浆剂、口服乳剂、口服混悬剂等。

（2）外用液体制剂：①皮肤用液体制剂：如洗剂、搽剂等。②五官科用液体制剂：如洗耳剂、滴耳剂、滴鼻剂、含漱剂、涂剂等。③直肠、阴道、尿道用液体制剂：如灌肠剂、灌洗剂等。

（二）液体制剂的质量要求

（1）溶液型液体制剂应澄明，乳浊液或混悬液应保证其分散相粒子大小均匀，且在振摇时易均匀分散。

（2）液体制剂的剂量应准确、性质稳定、无毒性、无刺激性，具有一定的防腐能力。

（3）分散介质最好选用水，其次可以选用乙醇、甘油、植物油等，最后才考虑其他毒性小的有机溶剂。

（4）包装容器大小适宜，便于患者携带和服用。

三、液体制剂的常用溶剂

液体制剂的溶剂又称分散媒，对药物起到溶解和分散作用，溶剂的选择直接影响液体药剂的制备和稳定性，溶剂的选择原则是：①对药物具有较好的溶解性或分散性；②化学性质稳定，不与主药或附加剂发生化学反应；③不影响主药的作用和含量测定；④毒性小，无不适气味，无刺激性；⑤成本低。同时，选择溶剂还要符合临床使用要求。

药物的溶解或分散状态与溶剂的极性有密切关系。溶剂可分为极性溶剂、半极性溶剂和非极性溶剂。

（一）极性溶剂

1. 水　是最常用的溶剂，本身无药理作用；能与乙醇、甘油、丙二醇等溶剂任意比例混合，调整极性的大小。

在所有溶剂中，水的极性最大。水能溶解具有极性的药物，如中药中的生物碱盐、有机酸盐、苷、糖、糊精、树胶、黏液质、鞣质、蛋白质、亲水性色素等。冷水不能溶解弱极性、非极性成分，如中药中的挥发油、树脂、亲脂性色素等。在水中，药物易发生水解、易产生霉变。制备液体药剂时，要使用纯化水。

2. 甘油　为常用溶剂，在外用液体药剂中应用较多；为黏稠的澄明液体，味甜，毒性小，能与水、乙醇、丙二醇混溶；吸水性强，在外用制剂中可作保湿剂；10％的甘油对皮肤和黏膜无刺激性；含甘油 30％以上时有防腐作用。

3. 二甲基亚砜（DMSO）　在外用液体药剂中应用较多，为无色澄明液体，具大蒜臭味，有较强的吸湿性，能与水、乙醇、甘油、丙二醇等溶剂任意比例混合，调整极性的大小。二甲基亚砜溶解范围广，同时是透皮吸收促进剂，能促进药物透过皮肤或黏膜进入体内。二甲基亚砜对皮肤有轻度刺激性，能引起烧灼或不适感，孕妇禁用。

（二）半极性溶剂

1. 乙醇　乙醇也是常用溶剂，可与水、甘油、丙二醇等溶剂以任意比例混合，乙醇的极性比水小，能溶解中药中的中等极性、弱极性、非极性成分，如生物碱及其盐类、苷类、挥发油、树脂、鞣质、有机酸和亲脂性色素等；但是不溶解中药中的强极性成分，如无机盐，糖类、糊精、亲水性色素等。

20％的乙醇即有防腐作用；乙醇有一定的生理作用；乙醇易挥发、易燃烧。使用乙醇进行操作时，应注意防火防爆，成品应密闭贮存；乙醇与水混合时，由于水合作用而产生热效应，使体积变化，所以用水稀释乙醇时，应冷却至室温（20 ℃）后再调整至规定浓度。

2. 丙二醇　丙二醇兼有甘油的优点，刺激性与毒性均小；能溶解很多有机药物；能与水、乙醇、甘油等以任意比例混合；一定比例的丙二醇和水的混合溶剂能延缓许多药物的水解，增加药物的稳定性。药用必须是 1，2 -丙二醇，价格高于甘油。丙二醇的水溶液对药物在皮肤和黏膜上有一定的促渗作用，

3. 聚乙二醇（PEG）　液体药剂中常用聚合度低的聚乙二醇，如 PEG - 300～PEG - 400，为无色澄明液体；能与水、乙醇、丙二醇、甘油等以任意比例混溶；不同浓度的 PEG 水溶液是良好的溶剂，能溶解许多水溶性无机盐和水不溶性有机药物。聚乙二醇对一些易水解的药物具有一定的稳定作用；在洗剂中，能增加皮肤的柔韧性，具有一定的保

湿作用。

（三）非极性溶剂

1. 脂肪油　为常用非极性溶剂，是指《中国药典》上收载的植物油，如棉子油、花生油、麻油、橄榄油、豆油等。脂肪油能溶解中药中的游离生物碱、挥发油等弱极性、非极性成分；脂肪油易酸败，也易受碱性药物影响而发生皂化反应。脂肪油多用于外用制剂的溶剂，如洗剂、搽剂等。

2. 液状石蜡　为饱和烷烃化合物，化学性质稳定；能与非极性溶剂混合；能溶解中药中的生物碱、挥发油等弱极性、非极性成分；在肠道中不分解也不吸收，能使粪便变软，有润肠通便作用。液状石蜡分轻质和重质两种，前者密度为0.818～0.880 9 mg/mL，常用于外用液体药剂，后者密度为0.860～0.905 9 mg/mL，常用于软膏剂或糊剂。

3. 油酸乙酯　无色或淡黄色流动性油状液体，可作为脂肪油的代用品，微臭、有挥发性和可燃性；在空气中容易氧化、变色；本品能溶解挥发油、甾体药物和其他非极性药物。

四、液体制剂的防腐

（一）液体制剂防腐的重要性

液体制剂易被微生物污染，特别是以水为溶剂的液体药剂，含有糖类、蛋白质等营养物质的液体药剂，这些药剂提供了微生物生长繁殖的营养条件，更容易被微生物污染。微生物的生长繁殖会使液体制剂产生复杂的物理和化学变化；会产生有害的细菌毒素；使液体制剂发生霉变，最后导致液体制剂变质。因此在制备和贮藏液体制剂时要注意防止微生物污染，并且添加抑菌剂进行防腐。

（二）防腐措施

1. 防止污染　防止微生物污染是防腐的重要措施。具体措施见项目三“制药卫生”中有关内容。

2. 添加防腐剂　添加防腐剂是防止中药制剂中微生物生长繁殖的必要手段。因为在中药制剂的制备过程中绝对杜绝微生物污染几乎不可能，仍有极微量的微生物以各种方式进入或潜伏在中药制剂中，并在药剂的贮藏期间快速生长繁殖，破坏药剂的质量。所以在药剂中加入少量防腐剂，抑制这部分微生物的生长繁殖，对保证药品质量非常必要。

（三）常用防腐剂

1. 对羟基苯甲酸酯类（羟苯酯类、尼泊金类）　羟苯酯类有甲酯、乙酯、丙酯和丁酯，它们是一类优良的防腐剂，无毒、无味、无臭、不挥发、化学性质稳定。在酸性、中性溶液中均有效，但在酸性溶液中作用最强，而在弱碱性溶液中作用减弱，这是因为酚羟基解离所致。本品对霉菌和酵母菌作用强，而对细菌作用较弱，广泛用于内服液体制剂中。

本品的抑菌作用随着甲酯、乙酯、丙酯、丁酯的碳原子数增加而增强，但在水中的溶解度却依次减小，几种酯联合应用可产生协同作用，防腐效果更好。以乙酯、丙酯（1∶1）或乙酯、丁酯（4∶1）合用时最多，其浓度均为0.01%～0.25%。常配成乙醇溶液使用。

聚山梨酯类增溶剂能降低羟苯酯类在溶液中的游离浓度，使其防腐力减弱，在这种情况下应增加其用量。另外，本类防腐剂遇铁变色，在弱碱、强酸溶液中易水解。丁酯较甲

酯易被塑料吸附。

2. 苯甲酸和苯甲酸钠　苯甲酸是一种有效的防腐剂，苯甲酸在水中的溶解度为0.29%（20℃），乙醇中为43%（20℃），可内服也可外用。常用浓度为0.03%～0.1%。其防霉作用弱于羟苯酯类，防发酵能力强于羟苯酯类。苯甲酸0.25%和尼泊金0.05%～0.1%联合应用对防止发霉和发酵最为理想，特别适用于中药液体制剂。在酸性溶液中的抑菌效果好，溶液的pH值增高时会因解离度增大而影响防腐力。

苯甲酸钠必须转变成苯甲酸后，才有抑菌作用，故其防腐力不如苯甲酸，但水中溶解度较大（25℃时，1:0.8），在乙醇中微溶（1:80），常用量为0.1%～0.25%。

3. 山梨酸　本品对霉菌和酵母菌作用强，毒性较苯甲酸为低。在水中溶解度小（0.125%，30℃），溶于沸水（3.8%）。在酸性溶液中效果好，pH值为4.5最佳。对酵母、真菌最低抑菌浓度为0.8%～1.2%。本品在水溶液中易氧化，可加苯酚保护，在塑料容器内活性也会降低。

4. 苯扎溴铵（新洁尔灭）　为阳离子表面活性剂，无色或淡黄色液体，有特臭，味极苦。极易溶于水和乙醇。水溶液呈微碱性，强力振摇时，能产生大量泡沫。性质稳定，加热不易分解，对金属、橡胶、塑料制品无腐蚀作用，不污染衣服。本品毒性低，作用快，刺激性甚微，常用浓度为0.02%～0.2%。

5. 其他　醋酸氯己定（醋酸洗必泰），微溶于水，溶于乙醇、甘油、丙二醇等溶剂中，为广谱杀菌剂，用量为0.02%～0.05%；20%的乙醇或30%以上的甘油均有防腐作用；0.05%薄荷油或0.01%的桂皮醛，0.01%～0.05%的桉叶油等也有一定防腐作用。

五、液体制剂的矫味与着色

（一）矫味剂

许多药物具有不良气味，患者服用后易引起恶心和呕吐，特别是儿童患者往往拒绝使用。为了掩盖和矫正药品的不良气味而加入到药品中的物质称为矫味剂。

1. 甜味剂　包括天然的和合成的两大类，天然甜味剂有糖类、蜂蜜、甘草甜素、甜菊苷等；人工甜味剂常用糖精钠、蛋白糖、三氯蔗糖、糖醇等。

甘草甜素、甜菊苷、糖精钠、蛋白糖、三氯蔗糖的甜度都为蔗糖甜度的数百倍，都具有低热能的特点，是高血压、肥胖症、糖尿病、心脏病患者使用的理想甜味剂；甘草甜素、蛋白糖、三氯蔗糖、糖醇被认为安全无毒。

2. 芳香剂　添加少量香料或香精可以使药剂具有香味、改善药剂的口感。这些香料与香精称为芳香剂。常用的芳香剂有天然的芳香性的挥发油，如柠檬、樱桃、茴香、薄荷的挥发油等；有人工合成的香精，如苹果香精、香蕉香精等。

由于芳香剂溶解度小，溶解速度慢，往往先将其配制成溶液剂待用，如薄荷水、桂皮水等；并可配制成含若干种芳香成分的混合溶液。

3. 胶浆剂　性质黏稠，可以干扰味蕾的味觉而起矫味作用。可以增加溶液的黏稠度，提高溶液的稳定性。有阿拉伯胶、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、海藻酸钠、琼脂、明胶、西黄蓍胶等。

4. 泡腾剂　将碳酸氢钠与有机酸混合，遇水后产生大量溶于水并呈酸性的二氧化碳。二氧化碳能麻痹味蕾、阻断微生物的呼吸、防止药物成分的氧化。因此二氧化碳有矫味、

抑菌、抗氧的作用。

5. 化学调味剂　例如谷氨酸钠能矫正鱼肝油的腥味，消除铁盐药剂的铁金属味。

（二）着色剂

着色剂可用来改善药剂的外观颜色，减少患者对服药的厌恶感，并对患者进行心理暗示性的治疗；可用来识别药剂的浓度、区分药剂的应用方法。着色剂主要分为两类：天然色素和合成色素。

1. 天然色素　常用的有植物性和矿物性色素，作食品和内服药剂的着色剂。植物性色素有：红色的有苏木、甜菜红等；黄色的有姜黄、胡萝卜素等；蓝色的有松叶蓝；绿色的有叶绿酸铜钠盐；红棕色的有焦糖等。矿物性的有氧化铁（外用呈肤色）。

2. 合成色素　人工合成色素的特点是色泽鲜艳、价格低廉，大多数毒性较大，用量不宜过多。我国批准的内服合成色素有苋莱红、胭脂红、柠檬黄、日落黄、靛蓝及亮蓝，用量不得超过万分之一。外用色素有品红、美蓝、苏丹黄等。

六、增加药物溶解度的方法

溶质以分子或离子状态均匀分散在溶剂中形成溶液的过程称溶解。溶解度是指药物在一定温度（气体在一定压力）下，在一定溶剂中溶解药物的最大量。

溶解度一般以一份溶质（1 g或1 mL）溶于若干毫升溶剂中表示。如苦杏仁苷在水中的溶解度为1∶12，即1 g苦杏仁苷溶于12 mL水中。《中国药典》（2010年版）将溶解度划分为极易溶解、易溶、溶解、略溶、微溶、极微溶解、几乎不溶或不溶7个等级。

药物能否发挥疗效，除与溶解度有关外，还与溶解速度有关，药物在单位时间内的溶解量即为溶解速度。对于难溶性固体药物，其显效的快慢基本上取决于药物的溶解速度。

知识链接：影响药物溶解度的因素

影响药物溶解度的因素很多，主要有以下几个方面：

1. 药物与溶剂的极性　药物与溶剂的极性是影响药物溶解度的第一因素，根据"相似相溶原理"，溶剂的极性与药物的极性相似时才能对药物有比较理想的溶解度。

2. 温度　温度也是影响药物溶解度的重要因素，一般药物溶解是一个吸热过程，所以升高温度有利于增大部分药物的溶解度。但部分化合物如氢氧化钙溶解度随温度的升高而降低。

3. 药物粒子的大小　在温度一定时，药物的相对分子质量越小，药物分子的热运动速度越大，药物的溶解度和溶解速度就越大。当药物粉末的粒径处于微粉状态时，药物溶解速度能显著增大，药物的溶解度也可能出现增大现象。

4. 溶剂的pH值　由于生成强电解质盐，酸性溶剂可增大碱性药物的溶解度；碱性溶剂可增大酸性药物的溶解度。

5. 其他因素　如同离子效应、溶液的离子强度、药物的晶型等，都会不同程度影响药物的溶解度。

增加药物溶解度的方法有如下几种：

1. 加入增溶剂　表面活性剂能增加药物的溶解度，这种效应称为增溶。增加药物溶解度作用的表面活性剂统称为增溶剂。

（1）增溶原理：表面活性剂的增溶作用是因为表面活性剂在溶剂中形成胶团后，胶团

能将药物分子“携带”在胶团结构中，通过胶团在溶剂中的良好溶解性能“携带”药物分子分散在溶剂中。

表面活性剂的水溶液达到临界胶团浓度后，表面活性剂可在水溶液内部形成胶团，胶团可因被增溶分子的化学结构不同，以不同的方式“携带”被增溶分子。极性分子可被吸附在胶团的亲水表面；非极性分子进入到胶团亲脂核内；二亲性分子则结合在胶团的栅状层中；电负性分子如芳香羧酸、酚类等则与表面活性剂形成氢键。

（2）影响增溶的因素：①增溶剂的性质：不同种类增溶剂有不同性质，可以影响增溶量的多少；同系物的碳链越长，其增溶量也越多；增溶剂的 *HLB* 值一般应在 15～18 之间。②被增溶物质的性质：一般在同系物中，被增溶物质的相对分子质量越大，被增溶量越小。③加入顺序：一般是将增溶剂先加入到被增溶物质中，然后再加溶剂稀释至全量。否则影响增溶效果。

2. 使用助溶剂　助溶剂也能增加药物在某种溶剂（一般为水）中溶解度，同时不降低药物活性。一般认为，助溶剂能与难溶性的药物形成络合物、有机分子复合物而增加药物溶解度。例如碘在水中的溶解度为 1∶2 950，而在 10%碘化钾水溶液中可制成含碘达 5%的水溶液，这是因为碘化钾与碘形成可溶性络合物而增大碘在水中的溶解度。

常用的助溶剂有：一些有机酸及其钠盐，如枸橼酸、水杨酸钠、苯甲酸钠等；酰胺化合物，如乌拉坦、尿素、乙酰胺、乙二胺等；一些水溶性高分子，如聚乙二醇、羧甲基纤维素钠等。

3. 制成盐类　一些难溶性的弱酸、弱碱，可使其生成可溶性盐而增大溶解度。弱酸性药物常用碱或有机胺与其作用生成可溶性盐，如氢氧化钠、碳酸氢钠、氨水、乙二胺、二乙胺、二乙醇胺等。弱碱性药物常用无机酸或有机酸与其作用生成可溶性盐，如盐酸、硫酸、氢溴酸、枸橼酸、水杨酸、马来酸、酒石酸等。

弱酸性或弱碱性药物制成可溶性盐后，可以提高其溶解度，但对药物的 pH 值、稳定性、吸湿性、毒性、刺激性及疗效等因素可能产生影响。

4. 应用潜溶剂　不同的溶剂有不同的极性，将不同的溶剂混合后，混合溶剂的极性会发生相应变化，极性变化后的混合溶剂对溶质的溶解度可能出现增大效应，这种增大效应称为潜溶，能使溶质的溶解度出现增大效应的混合溶剂称为潜溶剂。例如氯霉素在水中的溶解度为 0.25%，若用水中含有 25%的乙醇和 55%甘油的混合溶剂，则可制成 19.5%的氯霉素溶液供注射用，且具有一定的防冻能力。

一般液体制剂的潜溶剂是由水和一些极性溶剂组成，如乙醇、丙二醇、甘油、聚乙二醇等。

5. 改变部分化学结构　在药物的分子结构中引入亲水基团，可以增加其在水中的溶解度；在药物的分子结构中引入亲脂性基团，可以增加其在亲脂性溶剂中的溶解度。因此，通过改变药物的分子结构，可改变药物的溶解性能；影响药物在人体内的吸收、分布、代谢和排泄；同时，药物的分子结构改变了，其药理作用也可能发生改变。

任务二　真溶液型液体制剂制备技术

真溶液型液体制剂系指药物以分子或离子（直径＜1 nm）状态分散在液体分散介质中所制成的单相溶液型液体制剂，供内服或外用。根据需要可在真溶液型液体制剂中加入助溶剂、抗氧剂、甜味剂、着色剂等附加剂。

真溶液型液体制剂是单（均）相分散体系，在溶液中的分散度最大，溶液呈均匀分散状态，澄明并能通过半透膜，服用后与机体的接触面积最大，同时药物分子热运动速度快，渗透力强。与混悬液、乳浊液、固体药剂相比其吸收迅速、吸收率高，所以临床应用作用快、疗效高。此外，真溶液型药剂分散均匀、分剂量方便。

真溶液型液体制剂有溶液剂、芳香水剂、露剂、甘油剂、醑剂、糖浆剂等。

一、溶液剂制备技术

（一）溶液剂的含义与特点

溶液剂系指将化学药物制成的澄明真溶液，供内服或外用。溶液剂的溶质一般为不挥发性药物（也有例外，如浓氨溶液），其溶剂大多为水；或溶液剂为不挥发药物的醇溶液或油溶液，如维生素 D_2 溶液。

溶液剂制备简单、分剂量方便、剂量准确、服用方便；药物制成溶液剂后分散度增大，与机体的接触面积增大，吸收快，奏效迅速；药物在水溶液中稳定性差，易分解、霉变、变质。

化学性质不稳定的药物不宜配成溶液剂，溶液剂不宜长期贮存，同时必须根据药物的性质和临床需要采取适当措施保证溶液剂的质量，如添加防腐剂等。

（二）溶液剂的制备方法

溶液剂一般有三种制法：溶解法、稀释法、化学反应法。

1. 溶解法　将药物直接溶于溶剂中的制备方法，适用于化学性质较稳定的药物。

（1）溶解法的工艺流程：药物称量⟶溶解⟶滤过⟶质量检查⟶灌封⟶灭菌⟶包装。

（2）溶解法的操作要点：①取处方总量 1/2～3/4 的溶剂，加入称量好的药物，搅拌使其溶解，滤过，自滤器上添加纯化水至全量，最后搅匀即得。②处方中如有附加剂或溶解度较小的药物，应先将其溶解在溶剂中，再加入其他药物使溶解、滤过。③对热稳定而溶解缓慢的药物，可加热促进溶解，但挥发性药物或不耐热的药物则应冷却至 40 ℃以下才能加入。④滤过后的药液应进行质量检查。⑤如处方中含有糖浆、甘油等液体时，用少量水稀释后加入溶液剂中。⑥如使用非水溶剂，容器应干燥。⑦滤过后溶液尽快灌封、以避免被微生物污染。

2. 稀释法　将浓溶液用溶剂稀释成所需浓度溶液的制备方法。

（1）稀释法的工艺流程：药物量取⟶稀释⟶滤过⟶质量检查⟶灌封⟶灭菌⟶包装。

（2）稀释法的操作要点：①注意准确计算需加入浓溶液的体积、需加入溶剂的体积。

②浓溶液的浓度单位经常与溶液剂的浓度单位不同，要先将浓溶液的浓度单位换算成溶液剂的浓度单位，再准确计算需加入浓溶液的体积、需加入溶剂的体积。

3. 化学反应法　将两种或两种以上的药物，通过化学反应制成新的药物溶液的方法。适用于没有原料药物的情况，如复方硼砂溶液等。

(1) 化学反应法的工艺流程：药物称量—→溶解—→反应—→稀释—→滤过—→质量检查—→灌封—→灭菌—→包装。

(2) 化学反应法的操作要点：①严格按照化学反应条件、操作步骤进行化学反应。②待化学反应完成后，滤过，自滤器上添加纯化水稀释至全量即得。

(三) 典型产品举例

例　风油精

【处方】 薄荷脑 320 g、桉叶油 30 g、丁香酚 30 g、樟脑 30 g、香油精 100 mL、氯仿 30 g、冬绿油 360 g，叶绿素适量，液状石蜡加至 1 000 mL。

【制法】 取薄荷脑和樟脑，加液状石蜡溶解，再加入桉叶油、丁香酚、香油精、冬绿油和叶绿素的氯仿溶液，添加液状石蜡至 1 000 mL，混匀，放置 24 h，取澄清液，分装即得。

【功能与主治】 消炎、镇痛、清凉、止痒和驱虫。用于伤风感冒引起的头痛、头晕、牙痛和蚊虫叮咬。

二、芳香水剂与露剂制备技术

(一) 芳香水剂与露剂的含义

1. 芳香水剂　是指挥发油或其他芳香挥发性药物的饱和或近饱和澄明水溶液，一般浓度较低。芳香水剂一般用作矫味、矫臭剂使用。

2. 浓芳香水剂　为了提高芳香挥发性药物的溶解度，使用水与乙醇的混合溶剂，溶液中芳香挥发性药物浓度高。

3. 露剂　含芳香挥发性药物的中药材用水蒸气蒸馏法制成的芳香水剂称为露剂或药露。露剂多为清凉解毒剂，在夏季服用，不能久贮。

(二) 芳香水剂与露剂的制备技术

芳香水剂的制备因原料的不同而采用不同的方法，纯净的挥发油或化学药物多用溶解法或稀释法；如果是含有挥发性成分的植物药材多采用蒸馏法。

1. 溶解法　取芳香挥发性成分 2 mL 或 2 g，置大玻璃瓶中，加纯化水 1 000 mL，用力振摇约 15 min 使成饱和溶液后放置，用纯化水润湿的滤纸滤过，自滤纸上添加适量纯化水至1 000 mL，即得。

溶解时，可加入适量滑石粉或磷酸钙等分散剂进行振摇，以此提高芳香挥发性成分的分散速度。分散剂还有助滤作用。

2. 稀释法　取芳香挥发性成分浓溶液 1 份，加纯化水若干份稀释而成。

芳香挥发性成分浓溶液可以是芳香挥发性成分的乙醇溶液；也可以是使用了增溶剂对芳香挥发性成分进行了增溶的溶液。

3. 水蒸气蒸馏法　取含挥发性成分的中药材适量，洗净，适当粉碎，置蒸馏器中，加适量纯化水浸泡一定时间，进行蒸馏或通入蒸汽蒸馏，一般收集药材重量约 6～10 倍的

馏液，分离得到水层部分为挥发油的饱和水溶液；分离得到油层部分为挥发油。必要时可以用润湿的滤纸滤过，使成澄明溶液。

（三）典型产品举例

例　金银花露

【处方】 金银花 250 g。

【制法】 取金银花，用水润湿，进行水蒸气蒸馏，收集蒸馏液 1 000 mL，加适量防腐剂，滤过分装，密塞蜡封，即得。

【功能与主治】 清热解毒，用于感染性疾病及小儿胎毒或疮毒。

【制备操作要点】 ①金银花用水润湿，但不得加水太多，以防挥发性成分蒸不出来。②防止通入金银花中的蒸汽孔堵塞。③水蒸气蒸馏器各接口处应连接紧密，不得漏气。④一般收集药材总量的 6～10 倍蒸馏液，必要时以润湿的滤纸过滤，使成澄明溶液。

三、甘油剂制备技术

甘油剂是药物溶于甘油中制成的专供外用的溶液剂。

甘油具有黏稠性、防腐性和稀释性，对皮肤黏膜有柔润和保护作用，附着于皮肤黏膜能使药物滞留患处而起延效作用，具有一定的防腐作用。常用于口腔、鼻腔、耳腔与咽喉患处。甘油对一些药物如碘、酚、硼酸、鞣酸等有较好的溶解能力，对刺激性药物有一定的缓和作用，制成的甘油剂也较稳定。甘油剂的引湿性较大，易吸水，应密闭保存。

甘油剂的制备常用溶解法与化学反应法，与溶液剂制备方法相同。

四、醑剂制备技术

醑剂系指芳香挥发性药物制成的乙醇溶液，供外用或内服。

由于芳香挥发性成分在乙醇中易溶，所以醑剂中芳香挥发性成分浓度大。醑剂的乙醇含量一般为 60%～90%。当醑剂与水溶液混合时，由于芳香挥发性成分的溶解度下降，往往会产生混浊。

醑剂应贮藏于密闭容器中，置冷暗处保存。醑剂中的挥发油易氧化、酯化或聚合，久贮易变色，甚至出现黏性树脂物沉淀，不宜长期贮藏。

醑剂的制备方法常用溶解法和蒸馏法，所用的器具应该干燥，滤器与滤纸宜先用乙醇润湿，以防止挥发性成分析出而使滤液混浊。

任务三　胶体溶液制备技术

一、胶体溶液的含义与分类

胶体溶液型液体制剂系指具有胶体微粒的固体药物或高分子化合物分散在溶剂中的液体制剂。胶体溶液的分散相直径在 1～100 nm。分散介质大多为水，少数为非水溶剂。

根据分散相质点的性质不同，胶体溶液分为亲水胶体和疏水胶体两种。亲水胶体的分散相是极性大的高分子化合物的胶粒，由单个的大分子构成属于均匀相分散体系；疏水胶

体的分散相是极性小的胶粒，由多个小分子的聚集体构成，属于非均匀相分散体系。亲水胶体一般又称为高分子水溶液；疏水胶体一般又称为溶胶。

二、胶体溶液的性质

（一）高分子溶液性质

1. 荷电性 高分子水溶液带有电荷。因为高分子化合物的种类不同，高分子溶液所带的电荷也不同，如纤维素及其衍生物、阿拉伯胶、海藻酸钠等高分子化合物的水溶液一般都带负电荷，而血红蛋白、琼脂等带正电荷。胶体溶液的带电性有利于维持其稳定。

2. 渗透压 亲水性高分子溶液有较高的渗透压，渗透压的大小与高分子溶液的浓度有关。

3. 黏性 高分子溶液是黏稠性流动液体，黏稠性用黏度表示，其黏度与相对分子质量有关，测定其黏度可确定相对分子质量。

4. 胶凝作用 一些亲水性高分子溶液，如明胶水溶液、琼脂水溶液，当温度降低时，高分子溶液形成网状结构，水被全部包含在网状结构中，形成不流动的半固体状物，称为凝胶，形成凝胶的过程称为胶凝。凝胶失去网状结构中的水分时，体积缩小，形成干燥固体称为干凝胶。

5. 高分子溶液的聚集 亲水胶的胶粒含有大量亲水基团，能在分子周围与水形成牢固的水化膜，水化膜可阻止胶粒之间的相互凝聚，保持胶体溶液的稳定性。若向溶液中加入大量的电解质，则由于电解质强烈的水化作用，破坏了水化膜，使高分子化合物凝结而沉淀，这一过程称为盐析。在高分子溶液中加入脱水剂，如乙醇、丙酮等，可因脱水而析出沉淀。由于盐析、pH 值、絮凝剂等的影响，使高分子化合物聚结，称为絮凝。带相反电荷的两种高分子溶液混合时，由于相反电荷的中和而产生凝结沉淀。

（二）疏水胶体（溶胶）的性质

1. 光学性质 当强光线通过胶体溶液时从侧面可见到圆锥形光束，称为丁铎尔效应。这是由于胶粒直径小于自然光波长引起光散射所致。

2. 动力学性质 胶粒在分散介质中进行不规则的热运动，这种运动称为布朗运动。布朗运动是由于胶粒受溶剂分子不规则地撞击产生的。胶粒越小运动速度越大、胶粒越大运动速度越小。胶粒的扩散速度、沉降速度及分散介质的黏度等都与溶胶的动力学性质有关。

3. 电学性质 溶胶剂中的固体微粒由于本身解离或吸附溶液中某种离子而带电荷，由于电中性的要求，带电微粒表面必然吸引带相反电荷的离子，称为反离子，吸附的带电离子和反离子构成了吸附层。少部分反离子扩散到溶液中，形成扩散层。吸附层和扩散层分别是带相反电荷的带电层称为双电层结构，也称扩散双电层。

溶胶剂由于双层电结构而荷电，可以荷正电，也可以荷负电。在电场的作用下胶粒或分散介质产生移动，在移动的过程中产生电位差，这种现象称为界面动电现象。溶胶的电泳现象就是界面动电现象引起的。

三、胶体溶液的稳定性

（一）高分子溶液的稳定性

1. 亲水胶的稳定性　主要由胶粒的水化作用和表面电荷决定。首先，亲水胶中的胶粒含有大量的亲水基团，能在胶粒周围与水形成牢固的水化膜，水化膜可阻止胶粒之间的相互凝聚；其次，亲水胶中的胶粒具有解离性，解离后胶粒的表面带有电荷，并形成胶粒的双电层结构，由于每个胶粒的双电层结构外层所带电荷的电性是相同的，同电相斥，各个胶粒之间就存在静电斥力，静电斥力也可阻止高分子粒子之间的相互凝聚。

在亲水胶中，由于其胶粒与水形成的水化膜比较牢固，因此亲水胶比较稳定，是热力学、动力学的稳定体系。

2. 影响亲水胶稳定性的因素

（1）破坏胶粒的水化膜：胶粒之间会相互凝聚而沉淀。破坏水化膜的方法之一是加入脱水剂，如乙醇、丙酮等。

（2）向亲水胶中加入大量的电解质：由于电解质强烈的水化作用，夺去了胶粒水化膜的水分而使其沉淀，这一过程称为盐析。引起盐析作用的主要是电解质的阴离子。

（3）聚合沉淀：胶粒之间可能发生缓慢的聚合反应，生成聚合物而沉淀。因此，部分高分子溶液放置时间太长、受到光照、加热会产生陈化现象。

（4）絮凝：胶粒表面电荷相反的两种高分子溶液混合时，可因胶粒之间的静电引力而发生絮凝。加入少量电解质、改变 pH 值、加入絮凝剂也可使胶粒产生絮凝。

（二）疏水胶体的稳定性

1. 疏水胶体的稳定性　疏水胶体属于热力学不稳定系统，主要表现为聚结不稳定性和动力不稳定性。但由于胶粒表面电荷产生静电斥力，以及胶粒荷电所形成的水化膜，都增加了溶胶剂的聚结稳定性。由于重力作用胶粒产生沉降作用，但胶粒的布朗运动，又能抵消因重力作用产生的下沉运动，使沉降速度变得极慢，增加了动力稳定性。

2. 影响疏水胶稳定性的因素

（1）电解质的作用：在疏水胶中加入电解质，使胶粒吸附层的电荷被中和，胶粒的电荷变少，胶粒之间的静电斥力变小，胶粒的扩散层变薄，胶粒之间就易相互凝聚。

（2）亲水胶的保护作用：在疏水胶中加入亲水胶达到一定浓度时，能显著提高疏水胶的稳定性，使其不易发生聚集，这种现象称为保护作用，形成的溶液称为保护胶体。

（3）胶粒的相互作用：两种带有相反电荷的胶粒互相混合，将会发生凝聚。凝聚的程度与两种胶粒的比例有关。

四、胶体溶液制备的方法

（一）亲水胶的制备

亲水胶的制备多采用溶解法。高分子化合物的溶解是一个溶胀过程：首先，水分子进入到高分子化合物的分子结构中，与高分子化合物的亲水基团发生水化作用而使高分子化合物的体积膨胀，这一过程称为有限溶胀；然后，由于有限溶胀降低了高分子化合物分子之间的相互作用力，使水能够进入到高分子化合物的分子空隙中，将高分子化合物的分子互相彻底分离，形成胶粒，这一过程称为无限溶胀。无限溶胀过程常需要借助搅拌或加热

方能完成。

1. 块状、片状原料 先将原料粉碎成细颗粒，放于水中浸泡 3～4 h，使其吸水膨胀，然后加热水至全量，并加热使溶解（如明胶、琼脂等）。

2. 粉末状原料 取全部水量的 1/2～3/4，置于大口容器内，将原料撒布在水的表面上，使其充分吸水膨胀，再搅拌即可均匀溶解。也可将原料置于干燥容器内，先加少量乙醇或甘油使其均匀润湿，最后，加大量的水振摇使溶解（如甲基纤维素、羧甲基纤维素钠等）。

（二）溶胶的制备

疏水胶的制备方法有分散法和凝聚法。

1. 分散法

（1）研磨法：用机械力粉碎脆性强而易碎的药物，对于柔韧性的药物必须使其硬化后才能粉碎，常用的设备是胶体磨。

（2）超声分散法：是利用超声波所产生的能量进行分散的方法。当超声波进入粗分散系后，可产生相同频率的振动波，而使粗分散相分散成胶粒。

2. 凝聚法 药物在真溶液中可因物理条件的改变或化学反应而形成沉淀，若条件控制适度，使溶液有一个适当的过饱和度，就可以形成符合要求的胶粒。

（1）化学凝聚法：借助于氧化、还原、水解、复分解等化学反应制备。如硫代硫酸钠溶液与稀盐酸作用，产生新生态的硫分散于水中，形成胶粒。这种新生态的硫具有很强的杀菌作用。

（2）物理凝聚法：常用更换溶剂法，即将药物先制成真溶液，再向真溶液中加入其他溶剂，使溶质的溶解度骤然降低聚结成胶粒。

五、典型产品举例

例 阿拉伯胶浆

【处方】 阿拉伯胶 350 g、苯甲酸 2 g，用纯化水加至 1 000 mL。

【制法】 将阿拉伯胶粗粉置广口瓶中，加纯化水，振摇洗净，弃去洗液，加苯甲酸及适量纯化水，使成 1 000 mL，静置，待全部胶溶后，用纱布滤过。

【作用与用途】 用于各种剂型。可作乳化剂、黏合剂和助悬剂。

【制备操作要点】 ①阿拉伯胶如为细粉，直接加水会引起结块，使胶溶速度减慢，可将阿拉伯胶置于研钵中，一次加足量水研磨，可加速溶解。②阿拉伯胶中含有氧化酶，久贮黏性降低，宜临时配制。加苯甲酸的作用是防腐，阿拉伯胶不能与铁、铋等金属接触。

任务四 混悬型液体制剂制备技术

一、混悬型液体制剂的含义与特点

混悬型液体制剂（混悬剂）系指难溶性固体药物以微粒状态分散于分散介质中形成的非均相的液体制剂，混悬微粒一般在 0.5～10 μm 之间。混悬剂属于热力学不稳定的粗分

散体系，所用溶剂大多为水，少数为植物油。

为安全起见，毒性或剂量小的药物不宜制成混悬剂。

知识链接：需要制成混悬剂的药物

（1）溶解度小或在给定体积的溶剂中不能完全溶解的难溶性药物。

（2）两种溶液混合药物的溶解度降低或产生不溶性化合物。

（3）为使药物产生长效作用及提高在水溶液中稳定性的药物。

混悬剂的质量要求：药物本身的化学性质稳定，微粒大小根据用途不同而有不同要求；颗粒的沉降速度要慢，沉降后不应结块，经振摇后能均匀分散；黏稠度应符合要求；外用混悬剂应易于均匀涂布。

《中国药典》（2010年版）二部还收载有干混悬剂，如阿奇霉素干混悬剂，这样有利于解决混悬剂在贮存过程中稳定性差的问题。在药物制剂中，合剂、洗剂、滴眼剂、气雾剂、软膏剂和栓剂等都有混悬型制剂。

二、混悬剂的稳定性和稳定剂

（一）混悬剂的稳定性

混悬剂中药物微粒分散于分散介质中，微粒与分散介质之间存在密度差，微粒分散度大，具有较高的表面自由能，因此，混悬剂处于不稳定状态。

1. 沉降速度　混悬剂中的微粒由于受到重力作用，静置时会自然沉降，沉降速度遵循 Stocke's 定律：

$$v=\frac{2r^2\ (d_1-d_2)\ g}{9\eta} \tag{9-1}$$

式中，v 为沉降速度；r 为微粒半径；d_1、d_2 分别为微粒和介质的密度；η 为分散介质的黏度；g 为重力加速度。

由 Stocke's 定律可以看出，微粒沉降速度与微粒半径的平方、微粒与分散介质的密度差成正比，与分散介质的黏度成反比。为了减少混悬微粒的沉降速度，药物粉碎得越细越好。另外，向混悬剂中加入助悬剂，不仅可以增加分散介质的黏度，也可以减小微粒与分散介质的密度差，同时使微粒吸附助悬剂分子而增加亲水性。混悬剂中的大微粒总是迅速沉降，细小微粒沉降速度很慢，而且由于细小微粒的布朗运动，可长时间悬浮介质中，使混悬剂保持混悬状态。

2. 微粒的荷电与水化　混悬剂中的粒子在分散过程中，由于表面分子的解离或吸附介质中的离子而带电，形成如胶体一样的双电层结构，即有 ξ 电位，粒子带电产生排斥力，阻止粒子间的聚集。另外，带电离子有强烈的水化作用，使水分子能够在粒子周围形成水化膜，进一步阻止了粒子间的聚集，增加了混悬剂的稳定性。

3. 结晶成长与结晶转变　混悬剂在放置过程中，由于微粒大小不一样，小粒子数目不断减少，大粒子数目不断增加，影响混悬剂的稳定性。因此，在制备过程中，尽量使混悬剂微粒均匀一致，并选取稳定性结晶制备，还可添加结晶抑制剂以防止结晶的溶解和生长以及延缓结晶转变。

4. 絮凝与反絮凝　混悬剂的粒子分散度愈大，其总表面积愈大，系统的表面自由能也愈大，这种处于高能状态的粒子就有降低表面自由能的趋势。因此，加入适当电解质，

使 ξ 电位降低到一定程度后，混悬剂中的微粒形成疏松的絮状聚集体，使混悬剂处于稳定状态。微粒形成絮状聚集体的过程叫絮凝，加入的电解质称为絮凝剂。

向絮凝状态的混悬剂中加入适当的电解质，使絮凝状态变为非絮凝状态的过程称为反絮凝，加入的电解质称为反絮凝剂。絮凝剂与反絮凝剂所用的电解质可以相同，只是由于用量不同而产生不同的作用。

5. 分散相的浓度和温度　在同一分散介质中分散相的浓度增加，混悬剂的稳定性降低。温度对混悬剂的影响更大，温度的变化不仅改变药物的溶解度和溶解速度，还能改变微粒的沉降速度、絮凝速度、沉降容积，从而改变混悬剂的稳定性。

（二）混悬剂的稳定剂

混悬液为不稳定体系，为增加其稳定性，常加入使混悬液稳定的附加剂，称为稳定剂，主要包括助悬剂、润湿剂、絮凝剂和反絮凝剂等。

1. 助悬剂　助悬剂的作用是增加混悬液中分散介质的黏度，从而降低微粒的沉降速度；助悬剂可被吸附在微粒表面，形成机械性或电性的保护膜，防止微粒间互相聚集或转型，从而增加混悬液的稳定性。可根据混悬剂中药物微粒的性质与含量，选择不同的助悬剂，常用的助悬剂有：

（1）低分子物质：如甘油、糖浆、山梨醇等。内服混悬剂应使用糖浆等，兼有矫味作用；外用制剂常使用甘油，亲水性物质宜少加，疏水性物质要多加。

（2）高分子物质：分为天然与合成两大类，天然高分子助悬剂常用的有阿拉伯胶，用量为5%～15%；西黄蓍胶，用量为0.5%～1%；琼脂、海藻酸钠、白及胶或果胶等也可应用，但在使用本类助悬剂时需要加防腐剂。合成高分子助悬剂常用的有：甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、羟乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、聚维酮、聚乙烯醇等。它们的水溶液均透明，一般用量为0.1%～1%，性质稳定，受pH值的影响小。

（3）硅酸类：主要有硅藻土、硅酸铝、胶体二氧化硅等。

（4）触变胶：2%硬脂酸铝在植物油中形成触变胶，常用作混悬型注射液、滴眼剂的助悬剂。触变胶是指在一定温度下静置时，逐渐变为半固体状溶液，当振摇时，复又变成可流动的胶体溶液，胶体溶液的这种性质称为触变性，这种胶体称为触变胶。

2. 润湿剂　润湿剂的作用主要是降低药物微粒与液体分散介质之间的界面张力，增加疏水性药物的亲水性，使其能被水润湿，以产生较高的分散效果。常用的润湿剂多为表面活性剂，外用混悬剂的润湿剂可用肥皂、月桂醇硫酸钠、硫酸化蓖麻油等。内服混悬剂的润湿剂可选用聚山梨酯类、磷脂类、泊洛沙姆等。

3. 絮凝剂和反絮凝剂　常用的絮凝剂与反絮凝剂有酒石酸盐、酸式酒石酸盐、枸橼酸盐、酸式枸橼酸盐和磷酸盐等。

三、混悬剂的制备工艺流程和方法

（一）研磨分散法

研磨分散法是将药物粉碎成微粒，直接分散在液体分散介质中制成混悬液的方法。微粒大小应符合混悬剂要求的分散程度。凡不溶性药物或虽能溶解但其用量超过溶解度的药物，制备混悬剂时采用分散法。其流程为：固体药物──→粉碎──→润湿──→分散──→助悬、絮凝──→质检──→分装。

1. 亲水性药物　对于氧化锌、炉甘石、次硝酸铋、碳酸钙、碳酸镁、磺胺类等亲水性药物，一般先干研到一定程度，再加液研磨到适宜分散度，加入处方中其余的液体至全量。加液研磨可使粉碎过程易于进行。

2. 质重、硬度大的药物　可采用"水飞法"，可使药物粉碎到极细的程度，有些粉末类药物放入水中时，易漂浮在水面上，不易混匀，这时可强力搅拌，或适当加热，必要时可加入少量表面活性剂。

3. 疏水性药物　由于疏水性药物不能被水润湿，必须加入一定量的润湿剂，与药物研匀后，再加液体混合研匀。

小剂量制备时，可直接用研钵研磨，大量制备时，可用乳匀机、胶体磨制备。

（二）凝聚法

凝聚法是通过化学或物理的方法使分子或离子分散状态的药物溶液凝聚成不溶性的药物微粒制成混悬剂的方法。

1. 化学凝聚法　是两种化合物经化学反应生成不溶解的药物悬浮于液体中制成混悬液的方法。为使微粒细小均匀，化学反应应在稀溶液中进行，并应急速搅拌。

2. 物理凝聚法　也称微粒结晶法，将药物制成热饱和溶液，在搅拌下加到另一种不同性质的冷溶剂中，使之快速结晶，可以得到 10 μm 以下（占 80%～90%）的微粒，再将微粒分散于适宜介质中制成混悬剂。

四、混悬剂的质量评价

（一）微粒大小的测定

微粒大小直接影响制剂的质量和稳定性，也会影响药效和生物利用度，故测定混悬剂中微粒的大小及分布是评价混悬剂质量的重要指标。可用显微镜法、库尔特计数法、浊度法、光散射法、漫反射法等测定。

（二）沉降容积比的测定

沉降容积比是指沉降物的容积与沉降前混悬剂的容积之比。测定方法：将混悬剂置于量筒中，混匀，测定混悬剂的总容积 V_0，静置一定时间后，观察沉降面不再改变时沉降物的容积 V_U，其沉降容积比 F 为：$F=V_U/V_0=H_U/H_0$；沉降容积比也可用高度表示，H_0 为沉降前沉降物的高度，H_U 为沉降后沉降物的高度。F 值在 0～1 之间，F 值越大，混悬剂越稳定。口服混悬剂（包括干混悬剂）沉降容积比应不低于 0.90。

（三）絮凝度的测定

絮凝度是比较混悬剂絮凝程度的重要参数，用下式表示：

$$\beta=\frac{F}{F_\infty}=\frac{V_U/V_0}{V_\infty/V_0}=\frac{V_U}{V_\infty} \qquad (9-2)$$

式中，F 为絮凝混悬剂的沉降容积比；F_∞ 为去絮凝混悬剂的沉降容积比；β 为絮凝度，表示由于絮凝所产生的沉降物容积增加的倍数。β 值愈大，絮凝效果愈好。

（四）重新分散试验

优良的混悬剂经过贮存后再振摇，沉降物应能很快重新分散，这样才能保证服用时的均匀性和分剂量的准确性。试验方法：将混悬剂置于 100 mL 量筒中，以 20 r/min 的速度转动一定时间，量筒底部的沉降物应能重新均匀分散，说明混悬剂的分散性良好。

五、典型混悬剂举例

例　复方硫黄洗剂

【处方】 沉降硫黄 30 g、硫酸锌 30 g、樟脑醑 25 mL、甘油 100 mL、羧甲基纤维素钠 5 g、纯化水适量，共制 1 000 mL。

【制法】 将羧甲基纤维素钠预先制成溶液，使成胶浆状。另取沉降硫黄分次加入甘油，研磨成糊状，与羧甲基纤维素纳溶液混合。再取硫酸锌溶于 200 mL 纯化水中，滤过，将滤液缓缓加入上述混合液中，然后再缓缓加入樟脑醑，随加随研磨，最后加纯化水至1 000 mL，搅匀，即得。

【作用与用途】 具有抑制皮脂溢出、杀菌、收敛等作用，适用于脂溢性皮炎、痤疮及酒糟鼻等。

【制备操作要点】 ①硫黄为疏水性物质，加入甘油增加硫黄的亲水性。制备时先加入甘油充分润湿研磨，再与其他药物混悬均匀。②加入樟脑醑时应以细流缓缓加入水中并不断搅拌，以防止析出樟脑结晶。

任务五　乳剂制备技术

一、乳剂的含义与特点

乳剂系指不相溶的两相液体，其中一相液体以小液滴状态分散于另一相液体中形成的非均相分散体系。在乳剂中以液滴状态存在的一相称为分散相、内相或不连续相，液滴的直径为 0.1～100 μm；另一相则称为分散剂、外相或连续相。乳剂属热力学不稳定体系，易分成油一水两相，故乳剂中必须加入乳化剂使之稳定。

乳剂临床应用广泛，可以口服、外用、肌内注射、静脉注射，具有以下特点：

(1) 乳剂中液滴的分散度很大，有利于药物的吸收和药效的发挥，提高生物利用度。

(2) 油性药物制成乳剂能保证剂量准确，而且服用方便，如鱼肝油。

(3) 水包油型乳剂可掩盖药物的不良臭味，也可加入矫味剂。

(4) 外用乳剂可改善药物对皮肤、黏膜的渗透性，减少刺激性。

(5) 静脉注射乳剂注射后分布较快，药效高，有靶向性。

二、乳剂的分类

1. 根据乳滴的大小分类　乳剂可分为普通乳剂、亚微乳、纳米乳。

(1) 普通乳剂：液滴直径在 1～100 μm，普通乳剂一般为乳白色、不透明的液体。

(2) 亚微乳：亚微乳的粒径大小为 0.1～1.0 μm，常用作非胃肠道给药载体。

(3) 纳米乳：粒径为 10～100 nm 的乳滴分散在另一种液体中形成的胶体分散体系，外观上是透明液体。

2. 根据乳化剂的种类、性质分类　可有以下几种类型：

(1) 水包油型乳剂：可简写为油/水或 O/W 型，其中油为分散相，水为分散介质。

（2）油包水型乳剂：可简写为水/油或 W/O 型，其中水为分散相，油为分散介质。

（3）复乳剂：是将油包水或水包油的初乳进一步分散在油相或水相中，经过二次乳化所形成的一类复合型乳剂，分为 O/W/O 和 W/O/W 乳剂。水包油型乳剂和油包水型乳剂的鉴别方法见表 9－2。

表 9－2 O/W 型乳剂和 W/O 型乳剂的鉴别方法

鉴别方法	O/W 型乳剂	W/O 型乳剂
外观	通常为乳白色	近似油状色
稀释法	可用水稀释	可用油稀释
导电性	导电	不导电或几乎不导电
水溶性染料	外相染色	内相染色
油溶性颜料	内相染色	外相染色

三、乳剂的组成

乳剂由水相、油相和乳化剂组成，三者缺一不可。液体分散在另一种不相混溶的液体中的过程称为乳化。乳化过程还需要加入一种促使分散相稳定分散的物质，这种物质称为乳化剂。

（一）水相

乳剂的水相通常为水或水溶性药物。

（二）油相

乳剂的油相通常为植物油、液状石蜡或挥发油等。

（三）乳化剂

乳剂常用乳化剂根据其性质不同分为以下几种：

1. 表面活性剂　具有较强的亲水基团和亲油基团，乳化能力强，性质稳定，易在乳滴周围形成单分子乳化膜。

（1）阴离子型表面活性剂：如肥皂、十二烷基硫酸钠等，多用作外用乳剂的乳化剂。

（2）非离子型表面活性剂：如脂肪酸山梨坦类（司盘类）、聚山梨酯类（吐温类）、聚氧乙烯脂肪酸酯（卖泽）、聚氧乙烯脂肪醇醚（苄泽）和泊洛沙姆等。品种不同 *HLB* 值不同，而 *HLB* 值可决定乳剂的类型。*HLB* 值为 8～16 者，可形成 *O/W* 型乳剂；*HLB* 值为 3～8 者，可形成 W/O 型乳剂。

2. 天然乳化剂　亲水性较强，可制成 O/W 型乳剂，有较大的黏度，可增加乳剂的稳定性。常用的有以下几种：

（1）阿拉伯胶：主要含有阿拉伯酸的钾、钙、镁盐。可形成 O/W 型乳剂，本品适用于制备植物油、挥发油的乳剂。可供内服使用的乳剂使用浓度为 10%～15%，在 pH 值为 4～10 时乳剂稳定。常与西黄蓍胶、果胶、琼脂等混合使用。

（2）西黄蓍胶：可形成 O/W 型乳剂，其水溶液具有较高的黏度，乳化能力弱，常与阿拉伯胶混合使用。

（3）明胶：O/W 型乳化剂，用量为油量的 1%～2%。易受溶液的 pH 值及电解质的

影响产生凝聚作用。使用时需加防腐剂，常与阿拉伯胶合用。

(4) 胆固醇：系由羊毛脂皂化分离而得，主要含有羊毛醇，具吸水性，能形成 W/O 型乳剂。

(5) 磷脂：大豆卵磷脂或蛋黄卵磷脂能显著降低液相间的界面张力，乳化作用较强，可形成 O/W 型乳剂，一般用量为 1%～3%，可供内服或外用，纯品可作注射乳剂的乳化剂。

3. 固体粉末　一些溶解度小的无机物固体粉末可作乳化剂，乳化时，固体粉末可被吸附于油水界面，形成固体粉末乳化膜，防止分散相液滴彼此接触合并，且不受电解质的影响。氢氧化镁、氢氧化铝、二氧化硅、硅藻土等亲水性固体粉末，乳化时形成 O/W 型乳剂，而氢氧化钙、氢氧化锌、硬脂酸镁等为亲油性固体粉末，乳化时可形成 W/O 型乳剂。

4. 辅助乳化剂　主要指与乳化剂合并使用能增加乳剂的稳定性的乳化剂。它能提高乳剂的黏度，并能增强乳化膜的强度，防止乳滴合并。

(1) 增加油相黏度的辅助乳化剂：如蜂蜡、鲸蜡醇、单硬脂酸甘油酯、硬脂酸、硬脂醇等。

(2) 增加水相黏度的辅助乳化剂：如甲基纤维素、羟丙甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、西黄蓍胶、阿拉伯胶等。

知识链接：乳化剂的选择

制备乳剂时应选用优良的乳化剂，乳化剂应根据乳剂使用的目的、药物的性质、处方的组成、欲制备乳剂的类型、乳化方法等综合考虑，选择适当的乳化剂。

1. 根据乳剂的类型选择　在设计乳剂处方时，应先确定欲制备的乳剂类型，根据乳剂类型选择乳化剂。乳化剂的 *HLB* 值为这种选择提供了重要依据。一般，O/W 型乳剂应选择 O/W 型乳化剂；W/O 型乳剂应选择 W/O 型乳化剂。

2. 根据乳剂给药途径选择　口服给药的乳剂，应选择无毒的天然乳化剂或一些亲水性高分子乳化剂；外用乳剂应选用无局部刺激性的乳化剂，长期使用无毒性；注射用乳剂应选择磷脂或泊洛沙姆等无毒、无刺激性乳化剂。

3. 混合乳化剂的选择　使用混合乳化剂有许多优点，可改变 *HLB* 值，使其有更大的适应性与稳定性；混合使用两种以上的乳化剂，可达到油所需要的 *HLB* 值。

四、乳剂的稳定性

（一）乳剂的不稳定现象

乳剂属于热力学和动力学不稳定的非均相分散体系，常发生下列变化：分层、转相、絮凝、合并、破裂及酸败等现象。

1. 分层　乳剂的分层又称乳析，是指乳剂在放置过程中出现分散相粒子上浮或下沉的现象。主要原因是由于分散相与分散介质之间存在着密度差。但乳滴仍保持原样，乳滴大小也不变，乳化剂的界面膜没有破坏，轻轻振摇即能恢复成乳剂原来状态，故分层是个可逆过程。但分层后的乳剂外观较粗糙，也容易引起絮凝甚至破裂。质量好的乳剂其分层速度非常缓慢，以致不易觉察。

2. 转相　乳剂由于某些条件的变化而改变乳剂的类型称为转相，即由 O/W 型转成

W/O 型乳剂。转相的主要原因是乳化剂的性质改变而引起的。例如钠肥皂可形成 O/W 型乳剂，但加入足量的氯化钙溶液后，生成的钙肥皂可使其转变成 W/O 型。转相过程中有转相临界点，在转相临界点上乳剂不属于任何类型，随时可以转相。

3. 絮凝　乳剂中分散相液滴发生可逆的聚集成团的现象为絮凝。絮凝时聚集和分散是可逆的，但絮凝的出现说明乳剂的稳定性已经降低，通常是乳剂破裂或转相的前期。发生絮凝的原因是由于乳滴的表面电荷减少时，使 ζ 电位降低，乳滴产生聚集而絮凝。乳剂中电解质和离子型乳化剂的存在是产生絮凝的主要原因，同时絮凝与乳剂的黏度、相体积比以及流变性有密切关系。絮凝状态进一步变化就会引起乳滴的合并。

4. 合并和破裂　乳剂的合并是指乳滴周围的乳化膜破坏，分散相液滴合并成大液滴。合并进一步发展使乳剂分为油水两相称为乳剂的破裂。乳剂的合并、破裂是不可逆过程，此时乳滴周围的乳化膜已被破坏，乳滴已合并变大，虽经振摇也不能恢复成原来的乳剂状态。

使乳剂破裂的因素有：界面膜破坏或稳定性降低；温度不适，高温可使蛋白质类乳化剂变性，低温水形成冰晶；向乳剂中加入两相中均能溶解的溶剂。

5. 酸败　乳剂在放置过程中，受外界因素（光、热、空气等）及微生物的作用，使乳剂中的油或乳化剂发生变质的现象称为酸败。乳剂中添加抗氧剂或防腐剂可防止酸败。

（二）影响乳剂稳定性的因素

1. 乳化剂的性质与用量　在乳剂的制备过程中，先借助机械力将分散相分割成微小液滴，使其均匀地分散在连续相中。乳化剂在被分散的液滴周围形成薄膜，防止液滴合并。因此选用乳化剂时应使用能显著降低界面张力的乳化剂或形成较牢固的界面膜的乳化剂，以利于乳剂的稳定。一般乳化剂用量越多，则乳剂越易于形成，且稳定。但用量过多，可造成外相过于黏稠，不易倾倒，一般用量为制备乳剂量的 0.5%～10%。

2. 黏度和温度　乳剂的黏度越大越稳定，但所需要的乳化功也越大。黏度与界面张力均随温度的升高而降低，故提高温度有利于乳化，但过冷、过热均可使乳剂稳定性降低甚至破裂。实验证明，最适宜的乳化温度为 50～70 ℃。但贮存的温度以室温为佳，温度过高易引起乳剂的分层。

3. 分散相的浓度与乳滴大小　乳剂的类型虽与乳化剂的性质有关，但当分散相的浓度大于 74%以上时，则容易转相或破裂。一般最稳定乳剂的分散相浓度在 50%左右，25%以下和 74%以上时均不稳定。乳剂的稳定性还与乳滴的大小有关，乳滴越小，乳剂越稳定。乳剂中乳滴大小如不均一，小乳滴通常填充于大乳滴之间，使乳滴聚集性增加，易引起乳滴的合并。为保持乳剂的稳定性，在制备乳剂时应尽可能保持乳滴大小均匀。

五、乳剂制备方法

（一）干胶法

干胶法即油中乳化法，先将乳化剂加入油相中混合均匀，再加入一定量的水制成初乳。如以阿拉伯胶作乳化剂制备乳剂时，先将阿拉伯胶分散在油中，研匀，按比例加水，用力研磨制成初乳，再加水至全量。在初乳中，油、水、胶有一定的比例：若用植物油，其比例为 1:2:1；若用挥发油，其比例为 2:2:1；若用液状石蜡，其比例为 3:2:1。

（二）湿胶法

湿胶法即水中乳化法，首先将乳化剂分散于水中混合均匀后，加入油相，搅拌使成初乳，再加水将初乳稀释至全量，混匀，即得。湿胶法制备初乳时，油相、水相与胶的比例与干胶法相同。

（三）两相交替加入法

两相交替加入法是将水和油分次少量交替加入乳化剂中，边加边搅拌，形成乳剂。天然胶类、固体微粒作乳化剂时可用此法制备乳剂。

（四）新生皂法

新生皂法是将植物油与含碱（如氢氧化钠、氢氧化钙）的水相分别加热到一定的温度，混合搅拌发生皂化反应，生成的肥皂类可以作为乳化剂随即进行乳化而制得稳定的乳剂。植物油中含有硬脂酸、油酸等有机酸，加入氢氧化钠、氢氧化钙、三乙醇胺等，在70 ℃以上或振摇会发生皂化反应。如果水相中含有氢氧化钠或三乙醇胺，则生成的肥皂是O/W型乳化剂；如果水相中含有氢氧化钙，则生成的肥皂是W/O型乳化剂。通常是用水相加入到油相中来制备。

（五）机械法

机械法是将油相、水相、乳化剂混合后用乳化机械制成乳剂。机械法制备乳剂时可不考虑加入顺序，其能借助机械提供的强大能量，很容易制成乳剂。

常用制备乳剂的机械装置主要有乳钵、乳匀机、胶体磨、超声波乳化装置等。

（六）乳剂中药物的加入方法

乳剂中添加其他的药物，需要根据药物的溶解性能采用不同的方法添加。

（1）水溶性药物：先制成水溶液，在初乳制成后加入药物水溶液，制成乳剂。

（2）油溶性药物：先将药物溶于油，然后制成乳剂，乳化时需适当补充乳化剂的用量。

（3）既不溶于水也不溶于油的药物：将药物研成细粉，再加入到乳剂中，使药物混悬于其中。也可用亲和性大的液相研磨，再与另一相混合制成乳剂。

大量生产时，药物能溶于水的先溶于水，可溶于油的先溶于油，然后将油水两相混合进行乳化即可。

六、乳剂质量评价

（一）粒径

乳剂中乳滴的粒径大小是衡量乳剂质量的重要指标，其测定方法有：显微镜法、库尔特计数器法、激光散射光谱法、透视电镜法等。

（二）分层现象观察

分层过程的快慢是衡量乳剂稳定性的指标。为了在短时间内观察乳剂的分层，可采用离心法加速分层。以4 000 r/min离心15 min，如不分层可认为乳剂稳定。

（三）其他指标测定

乳剂质量其他测定指标有乳滴的合并速度、稳定常数以及黏度的测定，也是评价乳剂稳定性的方法。

七、典型乳剂举例

例　鱼肝油乳

【处方】 鱼肝油 500 mL、阿拉伯胶 125 g、西黄蓍胶 9 g、杏仁油香精 1 mL、糖精钠 0.1 g、羟苯乙酯 0.5 g，以纯化水加至 1 000 mL。

【制法】 先将阿拉伯胶与鱼肝油研匀，一次加入纯化水 250 mL，用力沿同方向研磨制成初乳，加糖精钠水溶液、杏仁油香精、羟苯乙酯醇溶液，再缓缓加入西黄蓍胶胶浆，加纯化水至 1 000 mL，搅匀，即得。

【作用与用途】 用于维生素 A、维生素 D 缺乏症。

【处方分析】 鱼肝油为药物兼油相，采用阿拉伯胶为乳化剂，西黄蓍胶为辅助乳化剂，糖精钠、杏仁油香精为矫味剂，羟苯乙酯为防腐剂，本品为 O/W 型乳剂。

【制备操作要点】 本法为干胶法制备的乳剂。制备时容器应干燥、洁净，油、水、胶的比例应准确，研磨时应同方向迅速研磨至初乳。

知识拓展：纳米乳的特点与制备简介

纳米乳又称微乳，是由水、油、表面活性剂和助表面活性剂等在适当的比例自发形成，粒径为1～100 nm 的热力学稳定、透明或半透明的均相分散体系。

一般来说，纳米乳分为 3 种类型，即水包油型纳米乳、油包水型纳米乳、双连续型纳米乳。临床应用的制剂有：微乳口服制剂、注射剂以及透皮制剂等。

1. 纳米乳的优点

(1) 属热力学稳定系统，经热压灭菌或离心也不能使之分层。

(2) 工艺简单，制备过程不需特殊设备，可自发形成，纳米乳粒径一般为 1～100 nm。

(3) 可同时增溶不同脂溶性药物，黏度低，可减少注射时的疼痛。

(4) 对易水解的药物起到保护作用，具有缓释和靶向作用。

(5) 提高胃肠道对药物的吸收，提高药物的生物利用度。

2. 纳米乳的制备方法

(1) 机械法：利用机械设备的能量，采用高速搅拌器、高压均质机和超声波发生器的制备方法。这类方法也被认为是高能乳化法。

机械法制备纳米乳剂的常规过程有两步：首先是粗乳液的制备，通常按照工艺配比将油、水、表面活性剂及其他稳定剂成分混合，利用搅拌器得到一定粒度分布的常规乳液；然后是纳米乳剂的制备，利用动态超高压微射流均质机或超声波与高压均质机联用对粗乳液进行特定条件下的均质处理，得到纳米乳剂。

(2) 物理化学法：利用结构中的化学潜能的方法。这类方法也被认为是浓缩法或低能乳化法。

低能乳化法是利用在乳化作用过程中曲率和相转变发生的原理，在恒定温度下的乳化过程中不断改变组分就可以观察到相转变，可能还具有高的动力学稳定性。

由于纳米乳在结构和性质上的特殊性，作为药物的应用具有广泛的前景。

思考题

1. 名词解释：溶液剂、芳香水剂、混悬剂、乳剂。
2. 各种溶液剂的特点是什么？
3. 溶液剂的附加剂有哪些种类？
4. 混悬液、乳剂的制备方法有哪些？
5. 何谓乳剂？有何特点？简述乳剂形成的必要条件。
6. 写出 Stoke's 定律，试解释如何应用其提高混悬剂和乳剂的稳定性。
7. 简述如何评价混悬剂和乳剂的质量。

（李 立）

项目十　中药注射剂与滴眼剂制备技术

教学目标

1. 能力目标：

熟练掌握中药注射剂的制备操作；能对中药注射剂中的附加剂使用进行初步选择，会对注射剂、输液剂、粉针剂进行质量检查，会分析中药注射剂制备中出现常见问题的原因及解决方法。

2. 知识目标：

能掌握中药注射剂与输液剂的含义、特点、分类、制备技术以及质量评价；熟悉注射用无菌粉末、滴眼剂的制备工艺与质量评价；会分析输液剂与滴眼剂在制备中常出现的问题及解决方法；了解注射剂容器的种类及中药注射剂与输液剂在生产中所用的设备等。

任务一　基础知识

一、中药注射剂的含义、特点与分类

（一）中药注射剂的含义

注射剂俗称针剂或小水针，中药注射剂系指饮片经提取、纯化后制成的供注入体内的溶液、乳状液及供临用前配制成溶液的粉末或浓溶液的无菌制剂。

注射剂的应用只有一百多年的历史，但由于该剂型具有许多独特的优点，所以目前已成为临床治疗上应用最广泛的剂型之一。20 世纪 50 年代末到 60 年代初，我国先后研制出板蓝根注射液等二十余种中药注射剂，到了 20 世纪 80 年代其品种已达到 1 000 多种。近年来中药注射液在急症治疗方面发挥着重要作用，如治疗休克的生脉注射液、参附注射液，治疗冠心病和心绞痛的香丹注射液、万年青注射液，治疗脑血管病的灯盏花素注射液、脉络宁注射液，清热解毒的清开灵注射液，抗菌消炎的茵栀黄注射液等已在临床广泛应用。

（二）注射剂的特点

1. 药效迅速，作用可靠　因药液直接注入组织或血管，尤其是静脉注射，往往注射刚结束，血药浓度已达高峰，特别适用于抢救危重患者或给患者提供能量；注射给药，药物不经胃肠道，亦不受消化液及食物的影响，因此，剂量准确，作用可靠。

2. 适用于不宜口服的药物 某些药物受其本身理化性质的影响，不宜被胃肠道所吸收，或易被消化液所破坏，或对胃肠道具有刺激性，将其制成注射剂后可避免这些问题的产生。

3. 适用于不能口服给药的患者 临床上某些昏迷、抽搐、惊厥等不能吞咽或有其他消化系统障碍不能口服给药的患者，选择注射给药是有效的途径。

4. 可使某些药物发挥定时、定向、定位作用 如局部麻醉、关节腔注射、穴位注射等，可使药物产生局部作用。

5. 某些注射剂可用于疾病诊断。

注射剂也存在一些缺点：①注射时疼痛。②用药不方便。③质量要求比其他剂型严格，使用不当易发生危险。④制造过程比较复杂，需要一定的生产条件和设备，成本较高。

(三) 中药注射剂的分类

中药注射剂可分为注射液、注射用无菌粉末和注射用浓溶液。

1. 注射液 包括溶液型或乳状液型注射液。可用于肌内注射、静脉注射或静脉滴注等。

2. 注射用无菌粉末 系指供临用前用适宜的无菌溶液配制成溶液的无菌粉末或无菌块状物。可用适宜的注射用溶剂配制后注射，也可用静脉输液配制后静脉滴注。无菌粉末用冷冻干燥法或喷雾干燥法制得；无菌块状物用冷冻干燥法制得。

3. 注射用浓溶液 系指临用前稀释供静脉滴注用的无菌浓溶液。

二、注射剂的给药途径

根据医疗上的需要，注射剂的给药途径可分为皮内注射、皮下注射、肌内注射、静脉注射、脊椎腔注射、穴位注射和局部病灶注射。给药途径不同，作用特点也不一样。

1. 皮内注射 注射于表皮和真皮之间。一次注射剂量为 0.2 mL，该部位注射的药物吸收少且缓慢。临床主要用于过敏试验或疾病诊断，如青霉素皮试和结核菌阳性试验等。

2. 皮下注射 注射于真皮与肌肉之间。一次注射剂量为 1～2 mL，皮下注射剂主要是水溶液，药物吸收速度稍慢。由于人体皮下感觉比肌肉敏感，故具有刺激性的药物或混悬液型注射剂，一般不宜做皮下注射。

3. 肌内注射 注射于肌肉组织中，注射部位大都在臀肌或上臂三角肌。肌内注射剂量一般为 1～5 mL。肌内注射除水溶液外，尚可注射油溶液、混悬液及乳浊液。油溶液性注射液在肌肉中吸收缓慢而均匀，可起延效作用。

4. 静脉注射 静脉注射分为静脉推注与静脉滴注，前者用量小一般为 5～50 mL；后者用量大，多至数千毫升。静脉注射药效最快，常作急救、补充体液和供营养应用。静脉注射剂多为水溶液和 O/W 型乳剂，油溶液和一般混悬型注射液不能做静脉注射。凡能导致红细胞溶解或使蛋白质沉淀的药物，均不宜静脉给药。

5. 脊椎腔注射 系将药物注入脊椎四周蛛网膜下腔内。由于脑脊液本身量少，循环又较慢，神经组织比较敏感，易出现渗透压的紊乱，能很快引起头痛和呕吐，所以脊椎腔注射产品质量应严格，其渗透压应与脊椎液严格等渗，体积在 10 mL 以下。

6. 穴位注射 小剂量中药注射剂穴位注射，兼有针灸治疗的基本特点。如复方当归

注射液小剂量注射，对各种急慢性劳损、关节疼痛等均有一定的疗效。

7. 局部病灶注射　将中药注射剂直接注射于肿瘤、痔核等部位，使病灶局部药物浓度高，疗效较好。如莪术注射液注入病灶组织，治疗宫颈癌；银黄注射液注射于眼球结膜下，可治疗病毒性结膜炎。

三、中药注射剂的质量要求

按照《中国药典》(2010年版）要求，注射剂的一般质量要求有：

1. 无菌　任何品种的注射剂均应无菌，按照《中国药典》(2010年版）中无菌检查法项下的方法检查，应符合规定。

2. 无热原或无细菌内毒素　许多注射剂尤其是注射用水等，应按规定进行热原检查或细菌内毒素检查，应符合《中国药典》规定。

3. 可见异物　注射剂要在规定条件下检查，不得有肉眼可见的混浊或异物。色泽较深的品种，可根据其色泽的深浅程度提高检查光源的强度，也可采用注射剂异物检查仪进行检查。

4. 不溶性微粒　静脉滴注用注射液（装量为100 mL以上者）应进行不溶性微粒检查，并应符合规定。

5. 渗透压摩尔浓度　注射剂的渗透压，要求与血浆的渗透压相等或接近。除另有规定外，静脉输液及椎管注射用注射剂照《中国药典》(2010年版）渗透压摩尔浓度测定法检查，均应符合规定。

6. pH值　中药注射剂的pH值要求与血液的pH值相等或接近，注射剂pH值一般控制在4～9的范围内，但同一品种的pH值允许差异范围不超过1.0。

7. 安全性　注射剂必须经局部刺激性实验、血管刺激试验、过敏试验和溶血试验、急性毒性试验、长期毒性试验，符合规定后方可使用。

8. 稳定性　注射剂多系水溶液，而且从制造到使用需要经过一段时间，所以稳定性问题比其他剂型突出，故要求注射剂具有必要的物理稳定性和化学稳定性，确保产品在有效期内安全有效。

四、注射剂的溶剂与附加剂

（一）注射用溶剂

1. 注射用水

(1) 注射用水的质量要求：注射用水的质量要求在《中国药典》中有严格规定，除纯化水的检查项目如酸碱度、氯化物、硫酸盐、钙盐、铵盐、二氧化碳、易氧化物、不挥发物及重金属均应符合规定外，热原检查也必须合格。并于制备后12 h内使用。

(2) 注射用水的制备：见项目四“热原概述及制药用水制备技术”有关内容。

2. 注射用油　某些不溶于水而溶于油或需要在人体内缓慢释放呈现长效作用的药物，制成注射剂时可选用注射用油作溶剂。

(1) 注射用油的质量标准：《中国药典》(2010年版）二部规定，注射用油选用注射用大豆油。其质量标准为：①性状：淡黄色澄明液体，无臭或几乎无臭。②相对密度：0.916～0.922。③折光率：1.472～1.476。④皂化值：188～200。⑤碘值：126～140。

⑥酸值：应不大于0.2。

皂化值、碘值和酸值是评价注射用油的重要指标。皂化值系指皂化1 g油脂所需氢氧化钾的毫克数；皂化值的高低表示油中游离脂肪酸和结合成酯的脂肪酸的总量，以此可看出油的种类和纯度。碘值系指100 g油脂与碘起加成反应时所需碘的克数；碘值表示油中不饱和键的多少，碘值高，则不饱和键多，油易氧化，不适合供注射用。酸值系指中和1 g含有游离脂肪酸的油脂所需氢氧化钾的毫克数；酸值的大小说明油中游离脂肪酸的多少，酸值越大，酸败程度越严重。凡用于制备注射剂的植物油在配制前均须精制，以除去其中的醛类、酮类、脂肪酸、色素、植物蛋白等杂质。

（2）注射用油的精制：①中和植物油中的游离脂肪酸：根据《中国药典》（2010年版）的方法测定植物油酸值，根据测定结果加入比计算量多20%～30%的氢氧化钠（预先配成5%～10%的醇溶液）。另将待精制的植物油置蒸汽夹层锅内加热，滴加上述碱液，边加边搅拌，并取油一滴，加一滴酚酞指示剂显粉红色为止，表示中和完全。60～70 ℃保温30 min，静置过夜即可。②洗涤与分离：分离出油液，并用50～60 ℃的注射用水反复洗至油液澄清为止，加水洗涤时不可剧烈搅拌，以防乳化影响分离。③脱色与除臭：在澄清油中加入油量3%的白陶土以及1%～2%的活性炭，加热至80 ℃，不断搅拌约30 min，除去挥发性杂质，趁热过滤除去脱色剂，并滤至油液完全澄明。④灭菌：注射用油在配制注射剂前应在150～160 ℃干热灭菌1～2 h后方可使用。

注射用油应贮存在避光密闭洁净的容器内，避免光线、空气接触，为保证在贮存期内不变质，可加入没食子酸丙酯、维生素E等抗氧剂。

3. 其他注射用溶剂

（1）乙醇：本品为无色易挥发的液体，与水、甘油、挥发油等可以任意比例混合。当乙醇浓度超过10%时肌内或皮下注射时刺激性较大，当浓度达60%以上时红细胞立即凝集，所以采用乙醇作注射溶剂时浓度不宜过大。某些在水中溶解度小或不稳定而在乙醇中溶解度较大又稳定的药物如洋地黄毒苷等，可用适当浓度的乙醇为溶剂制成注射液。

（2）甘油：本品为无色澄明具黏性的液体。由于甘油黏稠，可以引起溶血或产生毒副作用，一般不能单独用作注射溶剂，常与乙醇、丙二醇、水等同时应用，常用量为15%～20%。某些注射剂可高达55%。

（3）丙二醇：药用为1，2-丙二醇，本品为无色澄明黏稠液体，能与水、乙醇、乙醚等混溶，能溶解多种挥发油，但不能与脂肪混溶。由于丙二醇溶解范围广，常与注射用水配成不同浓度的复合溶剂（如三尖杉酯碱注射液），可用于静脉或肌内注射。

知识链接：丙二醇与二甘醇

2006年5月，某药品生产企业生产的亮菌甲素注射剂造成十多个患者死亡。经过药监部门的调查，该企业生产的亮菌甲素注射剂中本该使用1，2-丙二醇，但却使用了假丙二醇——有毒成分二甘醇。丙二醇的相对密度为1.035～1.037，而二甘醇的相对密度为1.108，两者相对密度只相差约0.07。如果生产企业严格按照GMP要求采购丙二醇，如果生产企业质量管理严格，如果检验人员认真负责，如果……就不会发生这样的悲剧。

（4）聚乙二醇：本品为环氧乙烷的聚合物，其中PEG-200～600的制品均为中等黏度、无色略有微臭的液体。化学性质稳定，不易水解，略有引湿性。能与水、乙醇相混

溶，注射给药时毒性较低。但大白鼠肌内注射人用剂量5～10倍的PEG-300能使局部肌肉产生化学炎症而坏死。各种浓度的PEG-200～300水溶液及浓度大于40%的PEG-400～600都能发生溶血作用，10%～40%的PEG-400～600可使红细胞免受损害。氯化钠对PEG的溶血作用有一定的阻抑作用。

此外，也可采用油酸乙酯、二甲基乙酰胺、二甲基亚砜、苯甲酸苄酯等作注射剂溶剂，但对其毒性、体内过程等尚需进一步深入研究评价。

（二）注射剂的附加剂

《中国药典》（2010年版）规定，注射剂中除主药、注射用溶剂外，还可根据药物的理化性质和治疗要求添加其他物质，以增加注射剂的有效性、安全性与稳定性，这些物质被称为注射剂的附加剂。附加剂所用的浓度必须对机体无毒性，与主药无配伍禁忌，不影响主药的疗效和含量测定。制剂的成品说明书中也应注明附加剂的名称及含量，以便临床医生使用时参考。

附加剂的添加原则：①根据药物的性质和给药途径；②与主药无配伍禁忌；③不影响主药的疗效，对质量检验不产生干扰；④所用浓度不得引起毒性或不适当的刺激性。

1. 增加主药溶解度的附加剂　在配制注射液时，为了增加主药的溶解度，可以添加增溶剂或助溶剂，采用非水溶剂或混合溶剂，加酸、碱使难溶性药物生成可溶性盐，在主药的分子结构上引入亲水基团等方法。

目前常用的增溶剂有以下几种：

（1）聚山梨酯-80：为中药注射剂中常用的增溶剂，常用于肌内注射剂，因有降压与轻微溶血作用，静脉注射剂须慎用。其常用量为0.5%～1%，加入时应先将被增溶物与聚山梨酯-80混匀后，再加入其他药液稀释。

含鞣质或酚性成分的注射剂，若溶液偏酸性，加入聚山梨酯-80后可使溶液变混浊；含酚性成分的注射剂，加入聚山梨酯-80，可降低杀菌效果；聚山梨酯-80还能使尼泊金类、山梨酸、三氯叔丁醇等防腐剂的作用减弱。此外，含有聚山梨酯-80的注射剂，在灭菌过程中会出现"起昙"现象，必须趁热振摇才能保持注射剂的澄明，使用时应注意。

（2）胆汁：常用的胆汁有牛胆汁、猪胆汁和羊胆汁等，常用量为0.5%～1.0%。胆汁中的主要成分是胆酸钠盐类，其他还含有胆色素、胆固醇及其他杂质成分，不能直接用作注射剂的增溶剂，通常要经过加工处理成胆汁浸膏后应用。

胆汁适用于pH值在6.9以上的一些中药注射剂；溶液的pH值在6.0以下时，胆酸易析出，不仅降低增溶效果，同时影响中药注射剂的澄明度。

（3）甘油：是鞣质和酚性成分的良好溶剂。一些以鞣质为主要成分的中药注射剂，用适当浓度的甘油作溶剂，可提高鞣质的溶解度，保持药液的澄明，常用量为15%～20%。

2. 帮助主药混悬或乳化的附加剂　这类附加剂主要是指助悬剂与乳化剂，添加的目的是为了制备性质稳定、通针性良好的混悬型和乳剂型注射剂。注射用助悬剂、乳化剂应无抗原性、无毒性、无热原、无刺激性、不溶血、耐热，在灭菌温度条件下不失效，保证注射剂有高度的分散性和稳定性。

常用于注射剂的乳化剂有卵磷脂、豆磷脂、普流罗尼克F-68、聚山梨酯-80、油酸山梨坦。其中前三种还可用于静脉注射用乳剂的制备。常用于注射剂的助悬剂有羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、海藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮、明胶等。

3. 调节pH值的附加剂　正常人体的pH值为7.35～7.45，若血液中pH值突然改变，对细胞的代谢有极大危险，可能引起酸中毒或碱中毒，甚至危及生命。一般要求注射剂的pH值为4～9，大剂量的静脉注射剂要尽可能接近正常人体的pH值。

添加这类附加剂的主要目的是为了减少注射剂由于pH值不当而对机体造成局部刺激性，同时增加药液的稳定性以及加快机体对药物的吸收。

常用的调节pH值的附加剂有盐酸、硫酸、枸橼酸及其盐、氢氧化钠（钾）、磷酸氢二钠与磷酸二氢钠等。

4. 防止主药氧化的附加剂　有些中药中的主要成分在配成注射剂后容易逐渐变色分解、沉淀、减效或失效，甚至产生有毒物质，这些现象往往是由于中药中的主要成分氧化变质所致。为了避免或延缓主要成分的氧化，一般采取以下措施：

（1）加抗氧剂：抗氧剂是一类极易氧化的还原性物质，当它与易氧化药物同时存在时，抗氧剂首先与氧发生反应，从而保护主药不被氧化。注射剂中常用的抗氧剂使用浓度、适用情况见表10－1。

表10－1　注射剂中常用的抗氧剂

抗氧剂名称	使用浓度（%）	适用情况
焦亚硫酸钠	0.05～0.5	水溶液呈微酸性，适用于偏酸性药液
亚硫酸氢钠	0.05～0.2	水溶液呈微酸性，适用于偏酸性药液
亚硫酸钠	0.1～0.3	水溶液呈中性或弱酸性，适用于偏碱性药液
硫代硫酸钠	0.1～0.3	水溶液呈中性或微酸性，适用于偏碱性药液
硫脲	0.05～0.1	水溶液呈中性，常用于抗坏血酸等药物
抗坏血酸	0.05～0.1	水溶液呈酸性，适用于偏酸性或微碱性药液
二甲基羟基甲苯	0.005～0.02	油溶性
维生素E	0.05～0.075	油溶性，对热和碱稳定

（2）通惰性气体：为了避免水中溶解的氧和安瓿内剩余空间存在的氧对药物的氧化，除加入抗氧剂外，可将高纯度的惰性气体氮气或二氧化碳通入供配液的注射用水或已配好的药液中使之饱和，从而驱除其中溶解的氧气。并在药液灌入安瓿后立即通入惰性气体，以置换液面上空的氧气，然后再封口。氮气在酸性或碱性的溶液中都可使用，而二氧化碳在水中呈酸，能生成碳酸盐而影响制剂的质量，用时应注意。

（3）加入金属离子配合剂：许多注射剂中微量的金属离子往往会加速某些中药有效成分的氧化分解，导致注射剂的变质。因此除应在生产工艺上采取一些必要的措施避免带入金属离子外，对于已污染了金属离子的药液可加入金属离子配合剂，使之与溶液中微量金属离子生成稳定的配合物，从而避免金属离子对中药有效成分氧化反应的催化作用，起到抗氧化的作用。注射剂中常用的金属离子配合剂有依地酸（EDTA）、依地酸二钠（EDTA－2Na），常用量为0.01%～0.05%。

5. 抑制微生物增殖的附加剂　这类附加剂也称为抑菌剂，为了防止注射剂在生产和使用过程中被微生物污染，一般采用低温灭菌、滤过除菌或无菌操作法制备的注射剂以及多剂量的注射剂，均应加入一定量的抑菌剂，以杀灭或抑制微生物的增殖，确保用药安全。用于静脉或脊椎的注射剂一律不得添加抑菌剂，剂量超过5 mL的注射剂在添加抑菌

剂时应特别慎重。加有抑菌剂的注射剂仍应采用适宜方法灭菌。注射剂中常用的抑菌剂见表10－2。

表10－2 注射剂中常用的抑菌剂

名称	溶解性	常用量（%）	适用情况
苯酚	室温时稍溶于水，65 ℃以上时能与水混溶	0.5	偏酸性药液
甲酚	难溶于水，易溶于脂肪油	0.25～0.3	对铁及生物碱有配伍禁忌
氯甲酚	极微溶于水	0.05～0.2	与少数生物碱及甲基纤维素有配伍禁忌
三氯叔丁醇	微溶于水	0.25～0.5	微酸性药液
苯甲醇	溶于水	1～3	对热稳定，偏碱性药液
苯乙醇	溶于水	0.25～0.5	偏酸性药液

6. 减轻疼痛与刺激性的附加剂　这类附加剂也称为局部止痛剂，有些中药注射剂，由于药物本身对机体产生刺激性或药液pH值不适等原因，用于皮下或肌内注射时，对组织产生刺激或引起疼痛，除根据产生疼痛的原因如调节pH值、调整渗透压外，还可考虑酌加局部止痛剂。常用的局部止痛剂有以下几种：

（1）苯甲醇：常用量为1%～2%，注射时吸收较差，连续注射可使肌肉硬结，有些中药注射剂加苯甲醇后，影响澄明度，应用时必须注意。

（2）盐酸普鲁卡因：常用量为0.2%～1.0%，止痛时间仅维持1～2 h，个别患者在注射时有过敏反应。在碱性药液中易析出沉淀，使用时应注意。

（3）三氯叔丁醇：常用量为0.3%～0.5%，本品既有止痛作用又有抑菌作用。

（4）盐酸利多卡因：常用量为0.2%～0.5%，止痛作用比普鲁卡因强，作用也较持久，过敏反应发生率低。

7. 调整渗透压的附加剂　正常人体的血浆、泪液均具有一定的渗透压。凡与血浆、泪液具有相同渗透压的溶液称为等渗溶液，如0.9%氯化钠注射剂和5%葡萄糖注射剂。如果血液中注入大量的低渗溶液，就有大量水分子透过血细胞膜进入血细胞内，造成血细胞膨胀甚至破裂，引起溶血现象，患者感到头胀、胸闷，尿中有血红蛋白等。如果血液中注入大量高渗溶液时，血细胞就会因水分大量渗出而萎缩。机体对渗透压具有一定的调节功能，只要输入量不太大，速度不太快，就不致产生不良影响。故临床上静脉注入10%、50%葡萄糖等高渗溶液是无害的。皮下或肌内注射时人体可耐受的渗透压范围相当于0.4%～2.7%氯化钠溶液所产生的渗透压（即0.5～3个等渗浓度），但为了减少疼痛、不损害组织并利于吸收，最好能调整成等渗或接近等渗。凡注入椎管内的注射剂必须调至等渗。

常用的等渗调节剂有葡萄糖、氯化钠、磷酸盐或枸橼酸盐等。调节等渗的计算方法很多，最常用的是冰点降低数据法和氯化钠等渗当量法。

（1）冰点降低数据法：冰点相同的稀溶液具有相等的渗透压。一般情况下，人的血浆或泪液的冰点均为－0.52 ℃。根据物理化学原理，任何溶液只要将其冰点调整为－0.52 ℃，即与血液或泪液等渗。等渗调节剂的用量可用公式（10－1）计算。

$$W=\frac{0.52-a}{b} \qquad (10-1)$$

式中，W 为配制等渗溶液 100 mL 需加入药物的量（g）；a 为未经调整的药物溶液冰点下降度数，若溶液中含有两种或两种以上的物质时，则 a 为各物质冰点降低值的总和；b 为所用等渗调节剂 1%（g/mL）溶液冰点下降的度数。常用药物 1%水溶液冰点下降度数与氯化钠等渗当量参见表 10－3。

表 10－3　常用药物 1%水溶液冰点下降度数与氯化钠等渗当量

名称	1%（g/mL）水溶液冰点降低度（℃）	1 g 药物氯化钠等渗当量（g）
硼酸	0.28	0.47
硼砂	0.25	0.35
氯化钠	0.58	1.00
氯化钾	0.44	0.76
葡萄糖（H_2O）	0.910	0.16
无水葡萄糖	0.10	0.18
亚硫酸氢钠	0.35	0.61
无水亚硫酸氢钠	0.375	0.65
焦亚硫酸钠	0.389	0.67
碳酸氢钠	0.375	0.65
磷酸氢二钠（2 H_2O）	0.24	0.42
磷酸二氢钠（2 H_2O）	0.202	0.36
硫酸锌	0.085	0.12
硫酸锌（7 H_2O）	0.090	0.12
硝酸银	0.190	0.33
依地酸二钠	0.132	0.23
枸橼酸钠	0.18	0.31
乳酸钠	0.318	0.52
甘油	0.20	0.35
甘露醇	0.099	0.17
吐温－80	0.01	0.01
荧光素钠	0.182	0.31
盐酸麻黄碱	0.16	0.28

续表

名称	1% (g/mL) 水溶液冰点降低度（℃）	1 g 药物氯化钠等渗当量（g）
盐酸吗啡	0.086	0.15
盐酸乙基吗啡	0.19	0.15
盐酸毛果芸香碱	0.14	0.24
盐酸普鲁卡因	0.122	0.21
盐酸可卡因	0.091	0.16
盐酸丁卡因	0.10	0.18
硝酸毛果芸香碱	0.131	0.23
氢溴酸东莨菪碱	0.07	0.12
氢溴酸后马托品	0.097	0.17
水杨酸毒扁豆碱	0.090	0.16
硫酸毒扁豆碱	0.08	0.13
硫酸阿托品	0.073	0.13
青霉素 G 钾	0.101	0.16
氯霉素	0.06	—

例 1 配制 2%盐酸麻黄碱溶液 100 mL，欲使其等渗，需加入多少克氯化钠?

解：从表 10-3 查得，1%的盐酸麻黄碱的冰点降低度为 0.16 ℃，$a=0.16\times2=0.32$，1%的氯化钠冰点降低的度数为 0.58 ℃，则 $b=0.58$ 代入公式（10-1）得

$$W=(0.52-0.32)/0.58=0.345\ \text{g}$$

即配制 2%盐酸麻黄碱溶液 100 mL 需要加入 0.345 g 氯化钠，才能成为等渗溶液。

对于成分不明或查不到冰点降低数据的注射剂，可通过实验测定药液的冰点降低数据后再按上式计算。在测定药液冰点降低值时，为了使测定结果更准确，测定浓度应与配制药液浓度相近。

(2) 氯化钠等渗当量法：氯化钠等渗当量系指与 1 g 药物呈现等渗效应的氯化钠的克数，一般用 E 表示。例如枸橼酸钠的氯化钠等渗当量为 0.31，即表示 1 g 枸橼酸钠与 0.31 g 的氯化钠具有相同的渗透压。

计算时先从表 10-3 中查得数值，再求出使成为等渗溶液时所需添加等渗调节剂的量。计算公式见式（10-2）：

$$X=0.9\%V-E_1W_1-E_2W_2-\cdots-E_nW_n \qquad (10-2)$$

式中，X 为配制 V 毫升药液，成为等渗溶液需要加入氯化钠的量（g）；V 为配制药液的体积（mL）；E_1、E_2、…、E_n 为药液中各药物的氯化钠等渗当量；W_1、W_2、…、W_n 为 V 毫升药液中各药物的质量（g）。

例 2 硫酸阿托品 2.0 g，盐酸吗啡 4.0 g，氯化钠适量，注射用水加至 200 mL。问若将此注射剂配制成等渗溶液，需加多少氯化钠?

解：查表 10－3，知硫酸阿托品 $E=0.13$，盐酸吗啡 $E=0.15$，$V=200\ mL$，根据公式（10－2）可计算，将上述注射剂制成等渗溶液，应加入氯化钠的量为

$$X=0.9\%\times200-0.13\times2.0-0.15\times4.0=0.94\ g$$

（3）等张调节：红细胞膜对许多药物水溶液来说可视为理想的半透膜，它可允许溶剂分子通过，而不让溶质分子通过，因此它们的等渗和等张浓度相等，如 0.9%的氯化钠溶液。但也有一些药物如盐酸普鲁卡因、甘油、丙二醇等，即使根据等渗浓度计算出来而配制的等渗溶液注入体内，还会发生不同程度的溶血现象。这类药物一般需加入氯化钠、葡萄糖等等渗调节剂。如 2.6%的甘油与 0.9%的氯化钠具有相同渗透压，但它 100%溶血，如果制成 10%甘油、4.6%木糖醇、0.9%氯化钠的复方甘油注射剂，实验表明不产生溶血现象，红细胞也不胀大变形。

等张溶液系指与红细胞张力相等的溶液，也就是能使在其中的红细胞保持正常体积和形态的溶液。等渗溶液和等张溶液概念不同，前者是物理化学概念，后者是生物学概念。等渗溶液不一定等张，等张溶液亦不一定等渗。但许多药物的等渗浓度与等张浓度相等或相近；等张浓度比等渗浓度更接近实际，注射剂所需要的不仅是等渗，而应该也是等张溶液。在实际工作中，凡皮下注射、肌内注射以及滴眼液因用量小不一定要求等张；静脉注射一般要求等张；鞘内注射则严格要求等张。

在中药注射剂新产品的试制中，即使所配制的溶液为等渗溶液，为安全用药，亦应进行溶血试验，必要时加入葡萄糖、氯化钠等调节成等张溶液，以防止溶血。等张浓度通常采用溶血试验法测定，实验条件要求较高。

任务二　中药注射剂制备技术

一、中药注射剂制备工艺流程

中药注射剂的制备过程包括原辅料的准备与处理，安瓿的洗涤、干燥，中药注射剂的配液（浓配、稀配）、滤过（粗滤、精滤）、灌封、灭菌、质量检查（检漏、灯检、质量监控），印字与包装等步骤。一般工艺流程如图 10－1 所示。

二、中药注射剂制备方法

中药注射剂由中药饮片提取物、附加剂和溶剂封装于特制的容器所构成，并需采用避免污染或杀灭细菌等工艺过程制备。

（一）容器与处理

注射剂的容器多为单剂量装玻璃制安瓿，目前生产中使用的为曲颈易折安瓿，规格分别为 1 mL、2 mL、5 mL、10 mL 及 20 mL 等 5 种。

1. 安瓿的质量要求　由于药液分装于安瓿中，不仅在常温常压下与药液接触，而且在生产中还要受到高温高压的灭菌处理以及种种不同环境下的贮存，故安瓿应符合以下质量要求：①无色透明，便于检查可见异物、杂质及变质等情况。②具有高度的化学稳定性，不改变药液的 pH 值，不易被药液腐蚀。③有足够的物理强度、抗冲击强度，以耐受

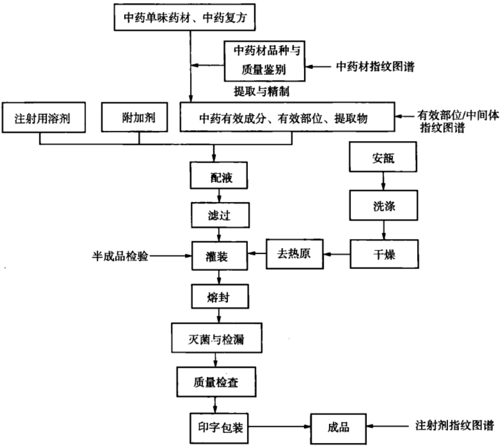


图 10－1 中药注射剂的工艺流程

热压灭菌所产生的压力差，并能抵挡生产、运输和贮存中的冲击。④应具有优良的耐热性和较低的膨胀系数。可耐受洗涤和灭菌过程中产生的热冲击，在生产过程中不易冷爆破坏。⑤易于熔封，并不产生失透现象。⑥不得有气泡、麻点及沙粒等。

目前，制造安瓿的玻璃主要有中性玻璃、含钡玻璃、含锆玻璃。中性玻璃是低硼酸硅盐玻璃，化学稳定性好，适合于近中性或弱酸性注射剂。含钡玻璃的耐碱性好，可作碱性较强的注射液的容器，如磺胺嘧啶钠注射液（pH 值为 10～10.5）。含锆玻璃系含少量锆的中性玻璃，具有更高的化学稳定性，耐酸、碱性能好，可用于盛装偏酸性或偏碱性注射剂等。除玻璃组成外，安瓿的制作、贮藏、退火等技术，也在一定程度上影响安瓿的质量。

2. 安瓿的质量检查　包括以下几方面：①安瓿的外观与尺寸，安瓿的各项尺寸应符合国家标准规定。②表面耐水性检验。③安瓿退火后的最大永久应力应小于 40 nm/mm。④折断力应符合国家标准规定。

3. 安瓿的洗涤　安瓿的热处理又称灌水蒸煮，即将安瓿灌满纯化水或 0.5%～1%盐

酸水溶液，于100℃蒸煮30 min，使玻璃表面的硅酸盐水解，除去微量的游离碱和金属离子，以提高安瓿的化学稳定性。

安瓿常用的洗涤方法有甩水洗涤法、气水喷射洗涤法和超声波洗涤法。

(1) 甩水洗涤法：此法仅适用于5 mL以下安瓿的洗涤。将安瓿经喷淋灌水机灌满滤过的纯化水，然后用甩水机将水甩出，如此反复3次即可洗净。此法洗涤安瓿生产效率低，劳动强度大，洗涤质量不高，现在生产中应用很少。

(2) 气水喷射洗涤法：是将经加压过滤的纯化水与经处理后的洁净压缩空气，由针头交替喷入安瓿内洗涤。压缩空气的压力一般控制在294.2～392.3 kPa。冲洗顺序为气→水→气→水→气，洗涤4～8次。为防止压缩空气带入油雾污染安瓿，必须对压缩空气进行净化处理，即将压缩空气先冷却，待压力平稳后，再经纯化水洗，经焦炭（木炭）、泡沫塑料、磁圈、砂滤棒滤过，使空气净化。洗涤水和压缩空气也可采用微孔滤膜滤过处理。

近年来国内生产也有采用无润滑油空压机，该机压缩出来的空气含油雾较少，过滤系统可以简化。

(3) 超声波洗涤法：是采用超声波洗涤与气水喷射洗涤相结合的方法，先超声波粗洗，再经气→水→气→水→气精洗，该法是最佳的洗涤安瓿的方法。

4. 安瓿的干燥与灭菌　将洗涤合格的安瓿倒置或平放在盒内，置烘箱内120～140℃干燥2 h以上，用于无菌操作法或低温灭菌法制备注射剂，盛装药物的安瓿需180℃干热灭菌1.5 h或200℃干热灭菌45 min以上，以破坏安瓿中可能污染的微生物和热原。

工业大生产时多采用隧道式干热灭菌机干燥安瓿，此设备隧道内平均温度为200℃左右，有利于注射剂的连续化生产。也有采用电热红外线隧道式自动干燥灭菌机、电热远红外线隧道式自动干燥灭菌机进行安瓿的灭菌处理等，干燥速度快、产量大、效率高，又可节约能量。

安瓿干燥灭菌后应及时使用，要在有净化空气保护的条件下存放，防止污染。

（二）原液的制备

在制备中药注射剂时，除部分注射剂使用有效成分已经明确且比较单一的提纯化合物（如苦参碱注射剂）外，大部分中药注射剂使用有效成分尚不明确或不完全明确的药材提取的总有效成分或有效部位，特别是一些验方和复方制剂。为了使有效成分在提取中不损失，通常采用水醇法或醇水法，用水和乙醇提取有效成分，再用适宜的方法除去杂质制成注射剂，如香丹注射剂、清瘟注射剂等。亦有少数品种用乙醚、醋酸乙酯等有机溶媒提取。提取用水应当采用纯化水，浓配前的精制工序应当至少在D级洁净区内完成。

中药注射剂中有效成分的提取、精制方法可参照《中药化学技术》中的有关内容以及项目六“中药浸提技术”。这里主要介绍除去药液中鞣质的方法。

天然鞣质广泛存在于植物的茎、皮、根、叶或果实中，是多元酚的衍生物，既溶于水又溶于醇，有较强的还原性，在酸、酶、强氧化剂存在或加热情况下，可发生水解、氧化、缩合反应，产生水不溶性物质。中药水提液中所含鞣质用醇沉淀不易除尽，在灭菌后往往会有沉淀产生，影响注射剂的澄明度。鞣质又能与蛋白质形成不溶性鞣酸蛋白，含有一定量鞣质的注射剂肌内注射后会使局部组织发生硬结、疼痛。目前常用的进一步除鞣质的方法有以下几种：

1. 明胶沉淀法　是利用蛋白质可与鞣质在水溶液中形成不溶性鞣酸蛋白而沉淀除去

的方法。具体操作为：在中药水提取液中，搅拌下加入2%～5%的明胶溶液适量，至不再产生沉淀为止，静置，滤过，滤液适当浓缩后，加乙醇使含醇量达75%以上，静置，沉淀，滤除过量明胶。

除鞣质时药液在pH值为4.0～5.0条件下反应最完全。当有效成分为黄酮、蒽醌时不宜采用此法，以免这些有效成分损失。可采用改良明胶法进行处理，即在水提浓缩液中加入明胶后，不过滤，而直接加乙醇处理，可减少明胶对某些有效成分的吸附。改良明胶法也称为胶醇法。

2. 醇溶液调pH值法　本法又称碱性醇沉法。利用鞣质可与碱生成盐，在高浓度乙醇中难溶而沉淀除去的方法。具体操作为：在中药水提浓缩液中加入乙醇，使含醇量达80%或更高，冷藏，静置，滤除沉淀后的醇液，用40%氢氧化钠溶液调pH值为8，醇液中的鞣质生成钠盐不溶于乙醇而析出，滤除即可。此法除鞣质较彻底，同时还能除去有机酸类杂质。但若有效成分也能与氢氧化钠成盐，可能同时沉淀而损失，故醇溶液调pH值以不超过8为宜。

3. 聚酰胺吸附法　目前使用的聚酰胺主要是聚乙内酰胺，商品名叫锦纶，国外商品名叫卡普纶或尼纶-6。本法是利用聚酰胺分子内存在的酰胺键，可以与酚类、酸类、醌类、硝基化合物等形成氢键而吸附这些物质，鞣质为多元酚的衍生物，可被吸附，从而达到除去鞣质的目的。具体操作为：在中药水提浓缩液中，加入乙醇沉淀除去蛋白质、多糖等杂质后，将此醇液通过聚酰胺柱，醇液中的鞣质因其分子中的酚羟基与酰胺键形成氢键而被牢固吸附，其他成分却不被吸附或吸附力弱，用醇冲洗后，就可被洗脱，而鞣质被吸附除去。

（三）配液与滤过

1. 中药注射剂的配液　中药注射剂所用的原药材经炮制加工、提取精制后，制备出符合注射剂用的原料，以溶液状、浸膏状、粉末状的单味或复方中间体进行配液。

（1）原料的质量要求：中药材来源应当相对稳定。注射剂生产所用中药材的产地应当与注册申报资料中的产地一致，并尽可能采用规范化生产的中药材。①以有效成分或有效部位为组分配制注射剂时，所用原料应符合该有效成分或有效部位的质量标准；对溶解性、杂质检查、含量等指标要严格要求。②以净药材为组分配制单方或复方注射剂时，必须选用正品的道地药材品种。规定含指标成分的量不低于总固体量的20%（静脉注射剂不低于25%）。③用于配制注射剂的半成品，在配制之前，应检查重金属、砷盐，除另有规定外，含重金属不得超过百万分之十，含砷盐不得超过百万分之二。④所用的各种附加剂均应符合药用标准，一般应采用“注射用”规格。

知识链接：药材原料对中药注射剂安全性的影响

由于中药材常常受到野生与栽培、产地、环境条件、加工炮制方法、贮存条件、运输过程、农药残留、外源性污染等多方面的影响，容易造成中药注射剂质量不稳定和用药不安全。

以鱼腥草注射剂为例，鱼腥草注射剂的质量标准采用部颁标准WS3—B—3264—98，该标准规定原料药材要用鲜鱼腥草，这就要求药材从采收到提取之间的时间应严格控制，如果这个环节没有把好关，则可能造成药材发霉、变质、微生物及其毒素等污染，由此可能导致严重的不良反应。

由于鲜鱼腥草主要采收季节为5～9月，导致部分厂家在其余季节采用干鱼腥草作为原料生产注射剂，北方部分生产厂家也因当地无鲜鱼腥草而使用干鱼腥草投料生产。

由于使用鲜、干药材的不同，使得市场上鱼腥草注射剂的质量差异较大。采用GC－MS气相色谱一质谱联用仪分析不同厂家生产的鱼腥草注射剂的指纹图谱，结果发现，采用干草和鲜草生产的注射剂指纹图谱之间存在差异。

（2）投料量计算：配液前应按处方规定量及原料含量计算用量，若注射剂在灭菌后其中可测的成分含量有所下降，应酌情增加投料量。中药注射剂的浓度常用以下方法表示：①原料为总有效成分已明确或已提纯的单体，通常用有效成分的百分含量（g/mL）或用限幅表示。亦可注明每毫升含总有效成分或单体多少毫克或微克，如止喘灵注射液每毫升含总生物碱以麻黄碱计为0.50～0.80 mg，含洋金花以东莨菪碱计不得少于15 μg。②原料为总提取物或有效部位，以总提取物的百分浓度或每毫升含总提取物的量表示。如毛冬青注射液每毫升含毛冬青提取物18～22 mg。③有效成分不明确的中药材：以每毫升相当于中药多少克表示。仅限于老产品，凡新品种均须有含量限度规定。

（3）配液用具的选择与处理：配液的器具要求用稳定性好的材料制成，如玻璃、搪瓷、不锈钢、耐酸耐碱的陶瓷及无毒聚氯乙烯、聚乙烯塑料等均可。大量配液以内层为不锈钢的夹层锅为好，不宜使用铝制品，因铝制品经肥皂刷洗后，能使溶液中的小白点（脂肪酸与铝形成的络合物）增多。

配液用具使用前先用肥皂、洗衣粉等刷洗清洁，最后用注射用水冲洗。玻璃器皿可用清洁液处理，随即用自来水刷洗，最后用注射用水荡洗。使用后应用自来水洗涤干净，玻璃容器可加入少量清洁液，塑料管道可用较稀清洁液处理后，用自来水冲洗，再用注射用水抽洗数次。乳胶管可置纯化水中煮沸20 min后，再用注射用水反复抽洗。亦可用1%氢氧化钠溶液浸泡10 min，用自来水搓揉冲洗，再用注射用水抽洗，使用后的管道应立即清洗，如暂时不用，可泡在1%～1.5%苯酚溶液中，防止微生物的生长。

（4）注射剂的配液方法：分为浓配法和稀配法，在生产过程中需无菌过滤的药液必须在C级区域内配制；配制后不做除菌过滤的产品，药液的配制应在B级背景下A级条件下进行。

1）浓配法：将全部原料药物加入部分溶剂中配成溶液，加热过滤，必要时冷却后再过滤，根据含量测定的结果，再用滤过的注射溶剂稀释至规定浓度。本法适用于药物（原液）杂质含量较高的注射剂的配制，杂质的溶解度较小可在浓配时滤过除去。

2）稀配法：将原料加入所需的溶剂中直接配制成所需浓度。适用于药物（原液）杂质含量低的注射剂的配制。

如处方中有两种或两种以上药物时，则难溶性药物先溶；如有易氧化药物需加抗氧剂时，应先加抗氧剂，后加药物；如需加入增溶剂或助溶剂时，最好先将增溶剂与助溶剂与主药预先混合溶解后再加溶剂稀释。

中药成分复杂，虽经提取精制，仍然残存一些杂质，在配液时可通过吸附法、热处理与冷藏法等除去。吸附法中常用的吸附剂如活性炭、滑石粉等在水溶液中不仅能吸附树脂、鞣质、色素等杂质外，还能改善注射剂的澄明度，尚有助滤作用，能提高过滤速度。活性炭用量一般为0.1%～1%，应选用纯度高的优级品（常用767型一级针剂用炭）。使

用前应于 150 ℃活化 4～5 h，以除去所吸附的气体，提高其吸附性。应用时溶液加热有利于活性炭的吸附作用，但活性炭也能吸附一些有效成分，亦应予注意。

2. 中药注射剂的滤过　滤过是保证注射剂可见异物合格的重要操作，一般分为初滤和精滤，有时也将二者结合起来同时进行。

如果药液中沉淀较多，特别是加过活性炭的药液须经初滤后方可精滤，以免沉淀堵塞滤孔而减慢滤过速度。初滤常用的滤材有滤纸、长纤维脱脂棉、绸缎布、尼龙布等。小量制备以布氏滤器减压滤过最常用，大量生产多用滤棒（外面可用绸布或尼龙布包扎以便洗涤）进行。新绸布等使用前要先用自来水洗涤，再分别用 2%碳酸钠溶液和 1%盐酸搓洗并煮沸，用纯化水或滤过澄明的纯化水冲洗至无纤维、无混浊后灭菌备用。

微孔滤膜和滤器是在注射剂生产中广泛使用的精滤装置。它是一种高分子薄膜过滤材料，如醋酸纤维素膜，薄膜上有许多微孔，孔径为 0.025～14 μm，微孔总面积占薄膜总面积的 80%，滤过效果好，滤过速度比滤棒快 40 倍。但易于堵塞，且易破裂，故在薄膜滤过前应先预滤过。为防止破裂，还应将滤膜装在衬有网状材料的膜滤器内使用。微孔滤膜在使用前一般先用纯化水冲洗，浸泡 24 h 备用。若无破损，再用注射用水冲洗，装入滤器。

注射剂滤过的方式有高位静压滤过、减压滤过与加压滤过三种。

（1）高位静压滤过装置：一般配液间在楼上，配液通过管道滤过到楼下进行灌封，如再用微孔滤膜滤器滤过，则滤液质量更高。本装置的特点是不需加压或减压设备，压力稳定，质量好，但滤速较慢。

（2）减压滤过装置：减压滤过装置的式样很多，图 10－2 为常用的一种，其特点为：①可以连续滤过，滤液瓶接受滤液时，另一滤液瓶中的溶液可经过滤器进入滤瓶以供灌注用，如此交替应用。②整套装置从滤过到灌注都在密闭的情况下进行，药液不易被污染。③由于减压滤过后又经过一次自然滴滤，可避免由于减压的压力不稳而造成滤层松动，影

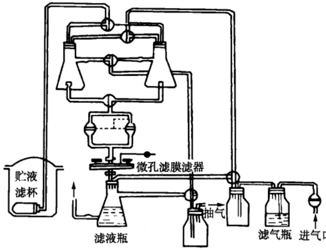


图 10－2　减压连续滤过装置

响滤液的澄明度。

(3) 加压滤过装置：加压滤过系用离心泵将液体通过滤器进行滤过，其特点为压力稳定、滤速快、质量好、产量高。由于全部装置保持正压，空气中的微生物和微粒不易进入滤过系统，同时滤层不易松动，因而滤过质量好而且稳定。此法需要不锈钢或陶瓷的耐酸泵及压滤罐等设备，适于配液、滤过、灌封等工序在同一平面时使用。

图 10－3 为自动加压滤过装置。限位开关为连接继电器的两组开关，贮液瓶中药液减少到一定重量时，弹簧伸张，连板压点将限位开关的触点顶合，此时继电器通电，借磁性将离心泵的开关吸合，离心泵开动，继续压滤药液。当贮液瓶药液增加时，弹簧压紧，限位开关的触点脱离，继电器的自锁作用使离心泵继续开动。当贮液瓶重量增加到一定重量时，使连板压点将限位开关的触点顶开，继电器释放，离心泵停止工作。当瓶内药液减少，限位开关的触点又复合，直至限位开关的另一触点顶合时，离心泵又重新启动。从而，保证贮液瓶中药液在一定重量范围之内变化。操作时工作压力保持在 98.1～147.5 kPa，滤速能基本满足灌封的需要，无菌滤过宜采用此法。

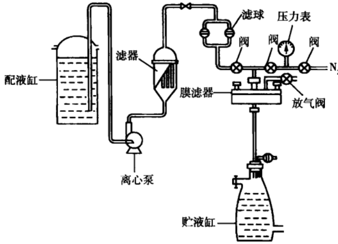


图 10－3　自动加压滤过装置

不论采用何种滤过装置滤过，开始滤出的初滤药液可见异物常不合格，因此，将初滤药液反复滤过，直到药液的可见异物合格后，才可灌装。所有设备与容器应易于清洁并能耐受 200 ℃的加热，不耐热的材料要用化学灭菌法处理，配液至灌封整个系统在每次生产结束时应及时清洁，使产品避免热原的污染。

(四) 灌封

灌封包括灌注药液和封口。灌注药液后应立即封口，以免污染。灌封间是无菌制剂制备的关键工作区，其环境要严格控制，GMP 规定灌封必须在 B 级背景下局部 A 级洁净区内完成。

灌封操作分为手工灌封和机械灌封两种。手工灌封常用于小试，现药厂大生产多采用机械灌封。机械灌封主要由安瓿自动灌封机或安瓿洗灌封联动机等来完成。具有结构紧凑、操作便利、生产效率高等优点。安瓿自动灌封机结构见图 10－4。

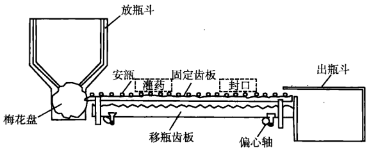


图 10－4　安瓿自动灌封机结构

生产中常使用安瓿洗灌封联动机，其灌封过程：灌封机的垂直输送系统有数个灌封头，其灌注药液封口由以下动作协调完成：移动出档送洗净的安瓿，灌注的针头下降，灌注药液入安瓿，灌注针头上升后封口，安瓿离开。以上动作通过主轴上的侧凸轮和灌注凸轮完成，药液容量由容量调节螺旋上下移动调节。灌封机运行时若缺瓶可通过自动止灌装置停灌，若无瓶则停止启动，瓶子过多则停止洗瓶等连锁装置。

为了提高产品质量与生产效率，我国部分注射剂生产企业使用安瓿洗烘灌封联动机，见图 10－5。本机组由超声波安瓿洗涤机、隧道灭菌烘箱、自动安瓿灌封机组成，是将安瓿的洗涤、烘干灭菌及药液灌封三个步骤联合起来的生产线。主要优点是生产全过程是在密闭或层流条件下进行，符合 GMP 要求，采用先进的电子技术和微机控制，实现机电一体化，使整个生产过程达到自动平衡、监控保护、自动控温、自动记录、自动报警和故障

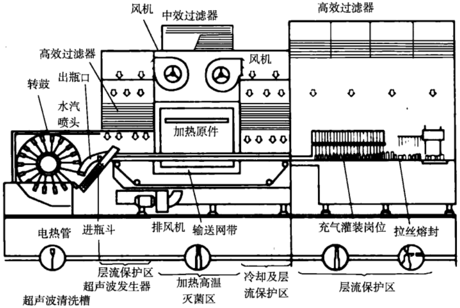


图 10－5　安瓿洗烘灌封联动机

显示，降低了劳动强度，减少了操作人员。缺点是设备价格昂贵，部件结构复杂，对操作人员的专业知识和操作水平要求较高，维修也较困难。

封口有拉封和顶封两种，目前，生产厂家大多采用旋转拉丝封口。该法封口严密，不易出现毛细孔，对药液的影响小。

灌注时要求：①剂量准确。为了保证注射剂使用时剂量不少于标示量，注射剂的灌注剂量必须略高于标示量。《中国药典》（2010 年版）一部附录 IU 项下规定增加的装量见表 10－4。②灌注时应注意灌注针头不与安瓿颈内壁碰撞，以免玻璃屑落入安瓿。③药液不沾安瓿颈壁，以免产生焦头或爆裂。

表 10－4　注射剂装量增加的灌装量

标示量（mL）	易流动液体增加量（mL）	黏稠液体增加量（mL）
0.5	0.10	0.12
1	0.10	0.15
2	0.15	0.25
5	0.30	0.50
10	0.50	0.70
20	0.60	0.90
50	1.0	1.5

制备容易氧化的注射剂需要通入惰性气体，一般认为二次通气的效果较一次通气的效果好。1～2 mL 的安瓿常在灌注药液后充气，5 mL 以上的安瓿则在灌注前后各充气 1 次。

安瓿熔封应严密，不漏气；长短一致；颈端应圆整光滑，无尖锐易断的尖头及易破碎的球状小泡。

（五）灭菌与检漏

灌封后的注射剂应立即灭菌，一般注射剂从配液到灭菌，应在 12 h 内完成。灭菌方法和条件主要根据主药性质来选择确定，既要保证灭菌效果，又要保持注射剂中主药的有效成分稳定。一般小容量中药注射剂多采用 100 ℃、30 min 湿热灭菌，10～20 mL 的安瓿可酌情延长 15 min 灭菌时间，对热稳定的产品，可采用热压灭菌，要求按照灭菌效果 F_0 >8 min 进行验证。

注射剂灭菌后，要进行检漏。其目的是将安瓿熔封不严、或由于熔封工具或操作等原因，造成少数安瓿顶端留有毛细孔或微隙的注射剂剔除。在生产上通常采用灭菌检漏两用锅，如图 10－6 所示。灭菌与检漏同时进行。灭菌后稍开锅门，从进水管放进冷水淋洗使安瓿温度降低，然后关紧锅门并抽气，使灭菌器内压力逐渐降低。如有漏气安瓿，其瓶内空气也被抽出。当真空度达到 85.12～90.44 kPa 时，停止抽气，将有色溶液（如 0.05% 曙红、亚甲蓝或酸性大红 G 溶液）吸入灭菌锅中，至浸没过安瓿后，关闭色水阀，开启放气阀，再将有色溶液抽回贮液器中，开启锅门，取出注射剂，淋洗后检查，剔去带色的漏气安瓿。也可将灭菌后的安瓿趁热浸入有色溶液中，当冷却时，因漏气安瓿内部压力低，有色溶液即由漏孔进入安瓿，使药液染色。

（六）印字与包装

注射剂的印字与包装前应进行安瓿擦瓶，目的是将灭菌检漏后的安瓿外表面的残余水

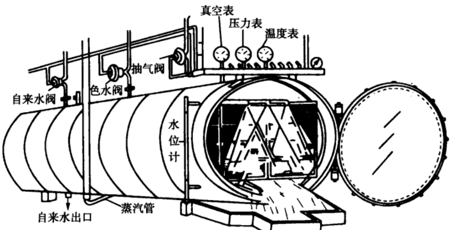


图 10－6 灭菌检漏两用锅

渍、色斑等污染物擦拭干净，以便印字。每支注射剂应标明品名、规格、批号等。印字有手工印字和机械印字两种。少量安瓿印字时，通常将打印或刻印的蜡纸反铺在涂有少量玻璃油墨的 2～3 层纱布上，纱布固定在橡胶板、纸盒或其他物品上，将安瓿在蜡纸上轻轻滚过即可。机械印字常采用安瓿印字机。目前，药厂大批量生产时，大多采用印字、装盒、贴标签及包装等联动一体的印包联动机，大大提高了印包工作效率。

装安瓿的纸盒内应衬有瓦楞纸或塑托，并应放有说明书。盒外应贴标签，标签上须注明下列内容：①注射剂的名称（中文、汉语拼音或英文全名）。②内装支数。③每支容量与主药含量。④批号、生产日期与有效日期。⑤处方。⑥制造者名称和地址。⑦应用范围、用法、用量、禁忌。⑧贮藏方法等。

知识链接：注射生产主要 SOP 目录

注射剂生产主要 SOP 目录如表 10－5 所示。

表 10－5 注射剂生产主要 SOP 目录

序号	名称	序号	名称
1	电渗析器操作规程	19	药液滤过标准操作规程
2	离子交换器系统标准操作规程	20	灌封工序标准操作规程
3	反渗透装置标准操作规程	21	灭菌工序标准操作规程
4	多效蒸馏水器标准操作规程	22	灯检工序标准操作规程
5	超滤装置标准操作规程	23	印包工序标准操作规程
6	贮水及输送系统标准操作规程（纯化水）	24	批号管理规程
7	贮水及输送系统标准操作规程（注射用水）	25	装箱工序标准操作规程

续表

序号	名称	序号	名称
8	容器清洗及处理标准操作规程	26	设备清洗标准操作规程
9	物料净化标准操作规程	27	空气净化系统标准操作规程
10	人员净化标准操作规程	28	洁净室清洁卫生标准操作规程
11	滤器清洗及处理标准操作规程	29	洗涤液、消毒剂使用标准操作规程
12	滤膜安装处理及起泡点测定标准操作规程	30	物料领取、使用、退料、销毁标准操作规程
13	输药管道清洗及处理标准操作规程	31	标签、说明书使用、领退、销毁标准操作规程
14	安瓿洗涤、干燥标准操作规程	32	废品处理标准操作规程
15	安瓿检测标准操作规程	33	中间产品贮存、交接标准操作规程
16	生产前准备标准操作规程	34	原始记录填写标准操作规程
17	物料净化标准操作规程	35	计量器具使用、校验标准操作规程
18	配料标准操作规程	36	惰性气体操作及管理标准操作规程

三、注射剂制备中常见质量问题及解决方法

（一）配液滤过后出现小白点

注射剂配液滤过后仍出现小白点可采取以下方法解决：①检查薄膜是否破裂。②薄膜浸泡 24 h 以上，安装，用注射用水冲洗，灯检无白点或白块方可使用。③进行气泡点试验，防止薄膜质量出现问题。④安装薄膜，用大量注射用水冲洗至无白点与白块，放出溶液，回收初滤液。

（二）灌封操作中可能出现的质量问题及解决方法

1. 剂量不准确　产生的原因有以下几种：①上活塞或下活塞破损。②针筒破损。③灌封针头堵塞。④皮管漏气或损坏。⑤踏轮松动。⑥检查方法不当，如检查装量的针筒没有定量校对，检查针筒内余液没有甩净等。采取的解决方法为：①更换相关设备。②经常检查装量，勤通针头。

2. 封口不严，出现毛细孔　多在顶封时出现，产生的原因：①瓶颈没有烧融烧透，就被带生夹拉，瓶顶收缩时形成毛细孔，特别是 10～20 mL 的安瓿。②少量安瓿的瓶丝较厚，或瓶口较大，难烧融烧透。③拉丝钳夹拉位置偏下，大部分熔融部分的瓶丝在瓶顶收缩，没有足够的玻璃，瓶顶收缩不完全，有小孔。④有小的裂口（裂头），若溶液碰到瓶口，特别是盐类溶液时会形成裂头。

顶封安瓿的毛细孔现象特别严重，密封程度不如拉丝封口完全。因此，国家食品药品监督管理局要求所有的熔封封口改成拉丝封口，大大解决了封口不严的问题。

3. 出现大头（鼓泡）　大头即瓶顶鼓起，变薄，易破。产生的主要原因及解决方法：①火焰过大，加热过度，可调小火焰，使之封口平整、圆滑。②火力太旺导致玻璃瓶内药液及气体挥发，压力增大，鼓起瓶顶。③预热枪火头太高，可适当降低火头位置。④主火头摆动角度不当，适当调低火头位置并调整火头摆动角度。⑤安瓿压轮未压紧，使瓶子上

爬，应调整压轮位置。⑥拉丝钳位置太低，造成钳去玻璃太多，形成泡头，需将钳子调高。⑦药液中充二氧化碳太多，受热后气体膨胀，可适当减少充入的二氧化碳量。

4. 出现瘪头　即瓶顶凹陷，倒吸。产生的主要原因及解决办法：①针头碰瓶口，瓶口有水迹或药液，可校对针头，使针头下行喷药液时正对瓶中心。②拉丝后因瓶内液体挥发，压力减少，外界压力大，瓶口倒吸形成平头，可调节灌装针头与瓶口位置，不使药液外冲。③氧气过大，应重新调节火焰温度。④送瓶不到位，检查行走梁、靠瓶梁传动是否精确到位。⑤退火火焰不能太大，否则，会使已封好的瓶口重熔。

5. 出现焦头　是药液沾颈所致。其原因可能是灌药太急，药液飞溅在瓶壁上，熔封时形成；或针头往安瓿中注药后，未能立即回药，尖端还带有药液，沾于瓶颈或针头安装不正，压药与针头打药的行程配合不好，造成针头刚进瓶口就灌药或针头临出瓶口时才给完药；或针头升降轴不够润滑，针头起落缓慢等，应针对具体原因加以解决。

（三）灭菌前后药液的 pH 值改变

一些中药注射剂，灭菌后药液的 pH 值发生改变，产生的主要原因是：①安瓿玻璃成分的影响：安瓿玻璃成分中含有较多的碱土金属及金属氧化物，高温灭菌后，在药液中部分游离或水解，使溶液的 pH 值改变。②中药材成分的影响：中药注射剂成分复杂，在高温灭菌后，一些成分如酯类、苷类水解，醛类成分的氧化，产生酸性成分，使溶液的 pH 值降低。

可采取以下方法解决：①比较小样灭菌前后的 pH 值变化，在测定配制药液的 pH 值时，相应地减去或增加灭菌后的 pH 值增加值或减少值，以保证灭菌后，中药注射剂的 pH 值符合规定。②生产偏碱性或偏酸性中药注射剂的安瓿，应选用含钡或含锆玻璃的安瓿，中性玻璃易产生脱片现象。③每次测量 pH 值时，使用新鲜的标准缓冲液定位，电极要清洗干净。

（四）灭菌前后药液的含量改变

（1）某些中药注射剂灭菌前后含量发生改变，产生的主要原因为：①高温灭菌后有些成分降解。②主要成分溶解度小，搅拌不充分。③杂质干扰含量测定方法，影响数据的准确性。

（2）针对这些问题，可采取以下方法解决：①投料时追加原料量，以保证产品含量符合规定。②对于溶解度小的药物，灌封时配液锅壁保持手感温度，防止药液遇冷析出，含量减低。③充分搅拌，使主药成分溶解完全。④测定半成品含量时，取样必须经过滤过，防止杂质或活性炭干扰测定数据的准确性。

（五）无菌检查不合格

（1）无菌检查不合格的主要原因：①灭菌设备可能存在问题。②灭菌操作不规范。③某工序或器具带入微生物造成严重污染。④可能中药材被微生物污染或内、外包装破损被污染，原料贮存时间较长，原料生产工艺管理差。

（2）解决的方法：①首先检查灭菌柜是否存在问题，如空气是否排净、灭菌指示器是否正常、蒸汽压力有无变化等。②检查生产中污染，如设备及容器的清洗情况，尤其是营养性药液，清洗不干净，易形成细菌和热原污染。③选择干净中药材，排查原料污染。④定期进行灭菌柜再验证等。

四、中药注射剂的质量评价

按照《中国药典》(2010年版）对注射剂质量检查的有关规定，除另有规定外，注射剂应进行以下相应检查：

1. 装量　标示装量不大于2 mL者取供试品5支，2 mL以上至50 mL者取供试品3支，按《中国药典》(2010年版）一部（附录ⅠU）检查法检查，每支装量均不得少于其标示量。标示装量为50 mL以上的注射液及注射用浓溶液照最低装量检查法检查，应符合规定。

2. 可见异物　可见异物指存在于注射剂、滴眼剂中，在规定条件下目视可以观测到的不溶性物质，其粒径或长度通常大于50 μm。注射剂除另有规定外，参照《中国药典》(2010年版）一部（附录ⅪC）可见异物检查法检查，应符合规定。可见异物检查可采用灯检法和光散射法。

3. 无菌　任何注射剂灭菌后或通过无菌操作法制备的无菌制剂，均应抽取一定数量的样品进行无菌检查，以保证制剂的灭菌质量。具体操作方法参照《中国药典》(2010年版）一部附录无菌检查法检查，应符合规定。

4. 热原或细菌内毒素　除另有规定外，静脉用注射剂按各品种项下的规定，参照《中国药典》(2010年版）一部附录热原检查法或细菌内毒素检查法检查，应符合规定。

5. 有关物质　有关物质系指中药材经提取、纯化制成注射剂后，残留在注射剂中可能含有并需要控制的物质，一般包括蛋白质、鞣质、树脂等；静脉用注射剂还应检查草酸盐、钾离子等。按各品种项下规定，参照《中国药典》(2010年版）一部（附录ⅨS）注射剂有关物质检查法检查，应符合有关规定。

此外，应根据具体品种要求进行鉴别试验、含量测定、杂质检查、溶血检查以及安全试验等项目的检查。

五、中药注射剂目前存在的问题

1. 可见异物问题　中药注射剂在灭菌后或在贮藏过程中易产生混浊或沉淀。由于中药成分复杂，在生产过程中的杂质未除净，尤其是鞣质、树脂、蛋白质等形成了胶体分散物，由于胶体陈化呈现混浊或沉淀。

2. 刺激性问题　产生的原因：①有效成分本身具刺激性，如皂苷、蒽醌、酚类、有机酸等，都可对局部产生刺激作用，引起疼痛。②含有多量鞣质可使局部产生硬结、肿痛、压迫痛和牵引痛，且由于形成鞣酸蛋白造成吸收困难。因此，多次注射局部组织就有可能由硬结坏死而造成无菌性炎症。③药液渗透压不适宜。④药液pH值不适宜。⑤药液中含有较高的钾离子可引起疼痛。

3. 复方配伍问题　复方注射剂中，往往各种中药所含的有效成分性质不同，如果按一种方法提取精制，就可能影响提取效果而使某些有效成分损失，或者由于配伍上的问题，使提取成分之间产生作用，而影响到成品的质量和疗效。

4. 中药中有效成分的溶解度问题　中药有效成分是注射剂有效性的物质基础，但通过提取分离得到有效成分，在很多情况下不溶或难溶于水，这不仅给制备注射剂带来困难，而且影响疗效。如苷类、生物碱、黄酮类等有效成分，需将其制成可溶性盐、酯和使

用复合溶剂等解决溶解度问题。

5. 剂量与疗效问题　中药注射剂往往按药材量100%～300%制成。而肌内注射每次2 mL即相当于药材几克，通常中药汤剂每方中常有八九味药，而每味药又往往用6～9 g，由于中药注射剂需经提取、浓缩、纯化、精制等多道工序，而且有效成分又存在溶解度的问题，所以成品的有效成分保存率低，除了某些有效成分生理效应强烈外，大多数注射剂的药材用量剂量都偏小，这可能是某些中药注射剂疗效不显著的原因之一。

6. 质量标准问题　中药注射剂除有效成分明确可以通过定性定量控制其质量外，大多数中药注射剂缺乏明确的质量指标，所以存在着因药材质量、生产工艺条件的影响，产品质量不稳定，进而影响疗效。

六、典型中药注射剂举例

例1　清开灵注射液

【处方】 胆酸、珍珠母（粉）、猪去氧胆酸、栀子、水牛角（粉）、板蓝根、黄芩苷、金银花。

【制法】 以上8味药材，板蓝根加水煎煮二次，每次1 h，合并煎液，滤过，滤液浓缩至200 mL，加乙醇使含醇量达60%，冷藏，滤过，滤液回收乙醇，加水，冷藏备用。栀子加水煎煮二次，第一次1 h，第二次0.5 h，合并煎液，滤过，滤液浓缩至25 mL，加乙醇使含醇量达60%，冷藏，滤过，滤液回收乙醇，加水，冷藏备用。金银花加水煎煮二次，每次0.5 h，合并煎液，滤过，滤液浓缩至60 mL，加乙醇使含醇量达75%，滤过，滤液调节pH值至8.0，冷藏，回收乙醇，再加乙醇使含醇量达85%，冷藏，滤过，滤液回收乙醇，加水，冷藏备用。水牛角粉用氢氧化钡溶液、珍珠母粉用硫酸分别水解7～9 h，滤过，合并滤液，调节pH值至3.5～4.0，滤过，滤液加乙醇使含醇量达60%，冷藏，滤过，滤液回收乙醇，加水，冷藏备用。将栀子液、板蓝根液和水牛角、珍珠母水解混合液合并后，加到胆酸、猪去氧胆酸的75%乙醇溶液中，混匀，加乙醇使含醇量达75%，调节pH值至7.0，冷藏，滤过，滤液回收乙醇，加水，冷藏备用。黄芩苷用注射用水溶解，调pH值至7.5，加入金银花提取液，混匀，与上述各备用液合并，混匀，并加注射用水至1 000 mL，再经活性炭处理后，冷藏，灌封，灭菌，即得。

【功能与主治】 清热解毒，化痰通络，醒神开窍。用于热病神昏，中风偏瘫，神志不清；急性肝炎、上呼吸道感染、肺炎、脑血栓形成、脑出血见上述证候者。

【制备操作要点】 ①成品在贮存过程中易产生沉淀，其原因是一些中药材在前处理（如金银花中的叶子挑选不干净，提取制成成品后容易产生沉淀）、醇沉、水沉中未严格执行制备工艺，提取时间、沉淀时间、冷藏时间等不严谨，因此，在生产中要严格按照操作工艺进行。②采取的过滤介质、各提取物的配比以及药液pH值也影响药液的澄明度，因此，要严格按照工艺要求选择过滤介质、进行提取物配比和调节药液pH值。③外包装时有时热原不合格，原因是生产周期长（从投料开始到生产出成品至少20 d），生产过程没有控制好。解决的方法：尽量缩短生产周期，生产过程中严格按照GMP要求控制环境、设备及人员等的卫生，防止微生物的污染。④成品中所测成分的含量有时偏低或下降较快，如含氮量不足，应采取增加投料量、控制水牛角的水解、使其提取完全等措施解决。

例 2　枳实注射液

【处方】 枳实 4 000 g、依地酸二钠 0.5 g，注射用水加至 1 000 mL。

【制法】 取枳实饮片 4 000 g，加水煎煮 2 次，每次 1 h，滤过，滤液浓缩至 4 000 mL，加 95%的乙醇使含醇量达 70%，静置 24 h，滤过，滤液浓缩至 2 000 mL，加一倍量纯化水，通过已转成氢型并洗至中性的 732 型阳离子交换树脂柱。依次用水、75%的乙醇洗涤，至洗涤液澄清，然后用 2 mol/L 氢氧化铵洗脱，收集洗脱液，浓缩去氨，至每毫升相当于原药材 4.5 g，放置滤过，滤液用盐酸调 pH 值至 3，滤过，滤液加 2%活性炭煮沸 15 min，滤过，滤液加依地酸二钠溶解，并用 20%的氢氧化钠溶液调节 pH 值至4～5，加注射用水制成 1 000 mL，滤过，灌封，100 ℃、30 min 灭菌，即得。

【功能与主治】 升压药，本品具有明显而持久的升压作用，并能改善微循环，适用于治疗休克。

【处方分析】 枳实为药物，依地酸二钠为金属离子络合剂，注射用水为溶剂。

【制备操作要点】 ①枳实中的有效成分易氧化，在提取过程中尽量避免直火加热，采用减压浓缩提取药液。②由于少量金属离子的存在可对氧化反应起催化作用，使氧化反应速度加快，在制备中尽量避免使用金属工具，并加入金属离子络合剂。

例 3　三尖杉酯碱注射液

【处方】 三尖杉酯碱 100 mg、丙二醇 20 mL、酒石酸 500 mg、4%氢氧化钠适量，注射用水加至 1 000 mL。

【制法】 将酒石酸溶于少量热注射用水中，取三尖杉酯碱溶于丙二醇，倒入酒石酸溶液中，搅拌溶解后，加注射用水至近总量时，用 4%氢氧化钠调 pH 值为 3.6～4.2，加入注射用水至 1 000 mL。药液经酸洗石棉板预滤，滤液再经 4 号垂熔玻璃漏斗滤至澄明，通氮气灌封于 1 mL 安瓿中，100 ℃灭菌 30 min，即得。

【功能与主治】 抗肿瘤药。用于急性粒细胞性白血病、急性单核细胞性白血病及恶性淋巴瘤；也可用于真性红细胞增多症、慢性粒细胞性白血病及早幼粒细胞性白血病等。

【处方分析】 三尖杉酯碱为主药，丙二醇助溶剂，酒石酸为稳定剂，4%氢氧化钠为 pH 值调节剂，注射用水为溶剂。

【制备操作要点】 ①三尖杉酯碱为粗榧科植物三尖杉枝、叶中提取的生物碱，为控制其纯度，必须检查混杂其中的其他生物碱与杂质。②本品为生物碱，难溶于水，故用丙二醇助溶，并加一定量酒石酸，使注射液澄明度稳定。③制备过程中，所用酸洗石棉板预先用注射用水加热煮沸，再用注射用水反复抽洗，直至滤出的注射用水可见异物检查合格为止。④药液不可用活性炭处理，否则可使成品含量下降 15%。

任务三　输液剂制备技术

一、输液剂的含义与分类

输液剂系指由静脉滴注输入体内的大剂量（一次给药在 100 mL 以上）注射液。输液剂通常包装在玻璃的输液瓶或塑料的输液瓶或袋中，不含抑菌剂。使用时通过输液器调整

滴速，持续而稳定地进入静脉，用以补充体液、电解质或提供营养物质，也常把输液剂作为载体，将多种注射液如抗生素、强心药等加入其中供静脉滴注，以使药物迅速起效。输液剂由于其用量大而且是直接进入血液，故质量要求高，在生产过程中，要防止微粒、微生物以及热原的污染，确保用药安全。生产工艺与注射剂亦有一定差异。

临床上常用的输液剂分类如下：

1. 电解质输液　用以补充体内水分和电解质，纠正体内酸碱平衡等。如氯化钠注射液、复方乳酸钠注射液等。

2. 营养输液　用于不能口服吸收营养的患者，其品种有：

(1) 糖类及多元醇类输液：糖类输液用以供给机体热量和补充体液，常见的有葡萄糖注射液、转化糖注射液。多元醇类输液用于脑水肿降低颅内压及用于烧伤后产生的水肿，如山梨醇注射液、甘露醇注射液等。

(2) 氨基酸类输液：用于危重患者和不能口服进食的患者补充营养。常见的有7%凡命（含17种氨基酸）、复合氨基酸（9R）注射液等。

(3) 脂肪乳剂输液：是一种胃肠道外的高能输液剂。用于不能口服进食、严重缺乏营养的患者，为其提供全静脉营养，亦称完全胃肠外营养（TPN）。TPN主要由复方氨基酸注射液、糖类与脂肪乳剂组成。脂肪乳剂必须单独输入。

3. 胶体类输液　是一种与血浆等渗及有近似黏度的胶体溶液，又称血浆代用液。用于维持血压和增加血容量，以防患者休克。必要时可与氨基酸输液合用，可克服代血浆只有扩张血容量作用而无营养功能的缺点。主要品种有右旋糖酐、淀粉衍生物（如羧甲基淀粉钠、羟乙基淀粉等）、明胶、聚乙烯吡咯烷酮等。

二、输液剂的质量要求

输液剂的质量要求与注射剂基本上是一致的，但由于其一次用量较大（一次常用量为500～2 000 mL），故对无菌、无热原和可见异物要求更严格。输液剂中不得添加任何抑菌剂。除应符合一般注射剂的质量要求外，还应符合下列质量要求。

1. 应具有适宜的渗透压　可为等渗或偏高渗，除个别特殊病例外，不得配成低渗溶液。

2. 应调节适宜的pH值　在保证疗效和稳定性的基础上，输液剂的pH值应力求接近人体血液的pH值，一般控制在4～9之间。过低或过高都会引起酸碱中毒。

3. 无菌、无热原和可见异物　应符合规定。

4. 应无毒性　输入体内不应引起血象异常变化，不得有溶血、过敏和损害肝、肾功能等毒副反应。

三、输液剂的制备工艺流程和方法

（一）输液剂制备工艺流程

输液剂制备工艺流程如图10－7所示。

（二）制备方法

1. 容器与附件的质量要求与处理　输液剂的主要容器是玻璃制的输液瓶，20世纪60年代国内外已开始用塑料袋盛装输液。目前，我国生产输液剂仍以玻璃输液瓶为主，性质

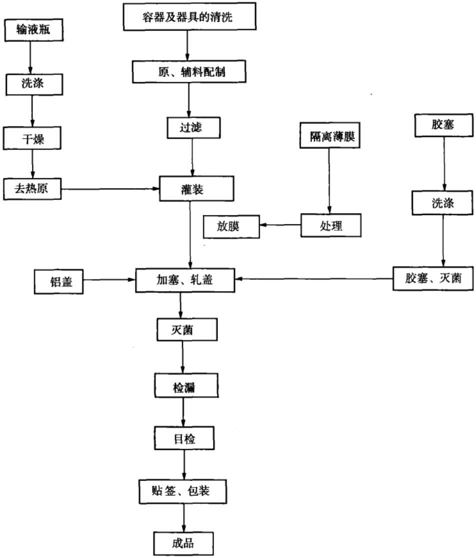


图 10－7　输液剂制备工艺流程

稳定的输液剂如氯化钠、葡萄糖等盛装在塑料瓶或袋中。

（1）输液瓶：应为无色透明中性硬质玻璃所制，应能耐酸、碱、水和药液的腐蚀。且要耐压，使在高压灭菌和运输过程中不易破碎。外观应光滑均匀、端正、无条纹、无气泡。瓶口内径应适度、无毛口，以利于密封。

输液瓶的处理：先用自来水冲洗，除去表面灰尘，再洗内壁倒置沥干，然后用清洁液荡涤整个瓶内壁，放置。临用前先用自来水冲去清洁液，再用注射用水冲洗，灌注前用微孔薄膜滤过的注射用水倒冲，备用。

药厂大规模生产多用冲瓶机，用 70 ℃左右的 2％氢氧化钠或 3％碳酸钠溶液冲洗 10 s

左右，再依次用自来水、注射用水、滤过的注射用水冲洗干净。由于碱对玻璃有腐蚀作用，故碱液与玻璃瓶接触时间不宜过长，碱洗法操作方便，易于组织生产流水线，也能消除细菌与热原，但其清洁作用比酸洗法弱，故仅用于新瓶及洁净度较好的输液瓶的洗涤。

（2）塑料输液袋：为无毒软性聚氯乙烯、聚丙烯等塑料压制而成。具有体积小、重量轻、便于运输等特点。塑料输液袋需经过热原试验、毒性试验、抗原试验、变形试验及透气试验，合格后方可使用。

塑料输液袋的处理：应先用清水将表面洗净然后灌入已滤过的注射用水 150 mL，用玻璃塞塞紧袋口，49.04 kPa 热压灭菌 30 min 备用。临用前放掉袋内注射用水，再用滤过的注射用水荡洗 3 次，即可灌装药液。

（3）橡胶塞：橡胶塞的质量对输液剂影响很大。橡胶塞的质量要求是：应富有弹性和柔曲性，针头容易刺入，拔出后能立即闭合；耐高温高压灭菌；具有高度的化学稳定性；吸附性较小；具有一定的耐溶性，以免增加药液的杂质；不易老化、表面光滑和厚薄均匀。

橡胶塞主要成分为合成橡胶，并含有附加剂，如硫黄（增加橡胶的机械度）、氧化锌、碳酸钙（填充剂）、硬脂酸（增塑剂）等。质量差的橡胶塞，其成分（如硫黄、碳酸钙、氧化锌等）易落入溶液中，使输液出现混浊、白点等现象。溶解在药液中的锌离子，注入体内与血清蛋白结合成锌蛋白络合物，可出现发热等输液反应，因此必须用质量好的新橡胶塞。目前我国常用的为卤化丁基橡胶塞，属一类药包材，其质量应符合国家食品药品监督管理局颁布的《直接接触药品的包装材料和容器管理办法》和其他有关规定，使用前一般用滤过的注射用水进行多次漂洗即可。

（4）衬垫薄膜（又称隔离薄膜）：橡胶塞虽经反复处理，仍难保证输液成品中无微粒，因此，需要在橡胶塞下衬垫一层隔离膜。目前，国内生产输液常用的衬垫薄膜是聚酯薄膜（涤纶）。聚酯薄膜理化性质稳定，能耐热压灭菌，用稀酸煮洗或乙醇洗涤均无异物脱落或溶解。但由于在分子中含有酯键，对碱的稳定性较差，因此仅适用于微酸性药液。聚丙烯薄膜亦有应用，适用于微酸或微碱性溶液。聚酯及聚丙烯薄膜都具有强的静电效应，能吸附各种尘埃细屑，且不易洗脱。

聚酯薄膜的处理方法为：①将薄膜刷去细屑，捻开，置于含 0.9%氯化钠的 85%乙醇的滤清溶液中（或用 95%乙醇），浸泡 12 h 以上，以除去有机物质及解除静电效应，洗去吸附的尘埃，漂洗干净。②放入滤过的纯化水中，煮沸 30 min 或在纯化水中用 68.7 kPa（0.7 kg/cm^2）压力灭菌 15～30 min，并用滤过的注射用水漂洗至水中无白点、纤维等异物为止。③浸泡在澄清的注射用水中备用。因聚酯薄膜长时间浸泡在乙醇中会发生醇解，故应即洗即用。

聚丙烯薄膜的处理基本与聚酯薄膜相同，只是不加热，而以 10%盐酸浸泡 12 h，取出搓洗至无异物。

2. 配液　原辅料的选择是制备输液剂的关键。配制输液剂应采用新鲜的注射用水，所用原辅料的质量要求也很严格，必须选用优质注射用规格的原辅料。配液的方法有以下两种：

（1）浓配法：为输液剂配制的常用方法。一般药液的澄明度较差者可采用此种方法。具体操作是将原料溶于新鲜的注射用水中配成浓溶液，加活性炭加热处理，滤过后再稀释

至所需浓度。经活性炭加热处理，可吸附除去原料中的热原、色素和杂质，提高澄明度。例如葡萄糖注射液，可先配成50%～70%的浓溶液，加活性炭（0.3%～0.5%），调整pH值，用蒸汽加热（以防葡萄糖焦化），冷至50 ℃，用布氏漏斗或砂滤棒抽滤，加注射用水稀释成所需浓度，再通过适宜的垂熔漏斗及微孔薄膜滤器精滤合格后灌装。

（2）稀配法：原料质量较好、成品合格率较高而配液量大时可用此法。即将原料直接加新鲜注射水配成所需的浓度，加活性炭（0.02%～0.1%），调整pH值，搅拌，放置约20 min后（必要时可适当加热以加速吸附），用砂滤棒抽滤至澄明，再通过3号垂熔滤球及微孔薄膜滤器精滤后灌装。

国内外输液配制的设备，往往采用不锈钢制成的大型容器。配液器内装有搅拌桨、加热管和液位管。

3. 滤过　输液的滤过方法与滤过装置与注射剂基本相同。滤过方法有减压滤过和加压滤过等，不论采用何种方法，均应在密闭连通管道中进行，这样可避免药液与外界空气接触而减少污染机会。目前生产输液大多采用玻璃泵或不锈钢加压泵加压滤过。

因输液量大，滤器滤材一般用垂熔玻璃滤棒、陶质砂滤棒或不锈钢板框压滤机进行预滤，精滤目前多采用微孔滤膜，常用滤膜孔径为0.65 μm或0.8 μm，或用加压三级（砂滤棒-G_3滤球-微孔滤膜）滤过装置。以聚四氟乙烯或聚碳酸酯或不锈钢滤器为支架加混合纤维素微孔滤膜组成的滤器多用作药液的精滤。我国GMP中均要求注射剂经微孔薄膜滤过。实践表明，经过滤膜滤过的输液，微粒可大幅度降低，使输液剂的质量大大提高。

4. 灌封　药液滤过至可见异物检查合格后即可分装于输液瓶或塑料输液袋中。用输液瓶灌封的工序分为4步，连续完成，即灌注药液、放置隔离薄膜、盖橡胶塞和轧压铝盖。

生产上多采用自动灌装机，用电子仪控制流量灌入输液瓶中，经履带传动，人工加盖涤纶薄膜和胶塞，再经自动翻塞机翻转胶塞边，最后经自动落盖轧口机落盖、压紧。国内已有SYL—GF500型灌封机投人生产，此设备集洗瓶、灌装、加塞、轧口等多种功能于一体，每小时可生产输液800～1 200瓶，自动化程度高．减少了污染机会，有利于提高输液质量。

铝盖应轧紧，以手用力扭转不松动为宜。否则灭菌时塞子松动，贮存时会因漏气染菌、长霉等而带来质量问题。

用塑料输液袋灌封时，将袋内最后一次洗涤水倒空，用常压滤过密封式灌装法进行灌装，灌装至需要量时立即用金属夹夹紧袋口，已装满的液袋要逐个检查，排尽袋内空气，以电热熔合封口，留有约4 cm塑料管供输液时直接插管用。

按GMP附录规定：输液剂的配液、滤过及洗瓶均要求在B级洁净级别下进行，瓶子由传送带送到灌封区域，要求有A级的洁净空气保护，灌封要求在C级背景下局部A级的洁净度级别下进行。

5. 灭菌　输液灌封后应立即灭菌。输液从配制到灭菌时间愈短愈好，一般应控制在4 h之内。常采用热压灭菌，115 ℃，68.7 kPa（0.7 kg/cm²）30 min。塑料袋输液的灭菌条件为109 ℃、45 min或111 ℃、30 min。输液容器大，灭菌开始应逐渐升温，一般预热20～30 min，若骤然升温，会引起输液瓶爆破，待达到灭菌温度和时间后必须等锅内压力下降至零，放出锅内蒸汽，使压力与大气相等后，才缓慢打开灭菌器门，绝对不能带压操

作，否则将产生严重的人身安全事故。塑料袋输液灭菌时应有加压措施，防止其膨胀破裂。灭菌工艺条件应进行验证，F_0 值应不低于 8 min。热压灭菌要求与程序详见项目三"制药卫生"中有关内容。

双扉灭菌器是较为理想的热压灭菌器，灭菌器配有 F_0 显示屏，微机监控 F_0 值和动态工作流程。目前常用的还有快速冷却灭菌器、脉动真空灭菌器、旋转式灭菌器、水浴式灭菌器等。

6. 包装　输液剂经质量检查合格后贴上标签，标签上必须印有品名、规格、批号、用法与用量、注意事项及生产单位等，以免发生差错，并供使用者随时备查。贴好标签后即可进行装箱，封妥，入库。包装箱上也应注明品名、规格、生产厂家等项目。

四、输液剂制备中常见的质量问题及解决方法

（一）可见异物问题

输液剂中常出现的微粒有炭黑、碳酸钙、氧化锌、纤维素、纸屑、黏土、玻璃屑、细菌和结晶等，主要来源如下：

1. 原料与附加剂　注射用葡萄糖有时可能含有少量蛋白质、水解不完全的糊精、钙盐等杂质；氯化钠、碳酸氢钠中常含有较多的钙盐、镁盐和硫酸盐；氯化钙中含有较多的碱性物质。由于这些杂质的存在，会使输液中产生乳光、小白点、混浊等现象。

2. 输液容器与附件　输液中的小白点主要是钙、镁、铁、硅酸盐等物质，这些物质主要来源于橡胶塞和玻璃输液瓶。因此，应选用优质的橡胶塞和输液瓶。另外，大输液应贮存于冷暗处，并避免横卧或倒置，否则药液易透过隔离薄膜与橡胶塞接触，造成可见异物检查不合格。

3. 生产工艺及操作　车间洁净度差、容器及附件洗涤不净、滤器选择不当、滤过与灌封操作不符合要求、工序安排不合理等都可能会导致可见异物不合格，因此应严格遵循生产操作规程。

4. 医院输液操作及静脉滴注装置的问题　一般用输液器静脉滴注药液时，应注意在倾入药液前，先用部分药液冲洗输液器、胶管、滴管和针头。国内外在使用输液过程中，为滤除药液中的异物与细菌，在输液管上加一终端滤器（平均孔径为 5 μm），接在橡皮管末端靠近注射针头处使用。

（二）染菌

输液染菌后出现霉菌、云雾状、混浊、产气等现象，也有一些看不到的外观变化。如果使用了这些输液，将会造成脓毒症、败血症、内毒素中毒，甚至死亡。染菌的主要原因是生产过程污染严重、灭菌不彻底、瓶塞松动等，应特别注意防止。有些芽孢需热压灭菌 120 ℃、30～40 min，才能杀死，若输液为营养物质，细菌容易生长繁殖，即使经过灭菌，大量菌尸的存在也会引起致热反应。最根本的办法就是尽量减少制备生产过程的污染，严格遵循灭菌条件，密闭包装。

（三）热原反应

微生物污染越多，热原反应越严重。产品经灭菌可杀灭微生物，但不能除去热原，故需尽量减少制备时的细菌污染。热原污染途径和除去方法，详见"制药用水制备技术"热原项下有关内容。

五、输液剂的质量评价

按《中国药典》(2010年版)规定，输液剂的质量评定项目有可见异物、不溶性微粒、渗透压摩尔浓度、热原或细菌内毒素与无菌、装量、含量测定及pH值等。

1. 可见异物、无菌、热原或细菌内毒素　检查方法与注射剂相同，应符合规定。

2. 不溶性微粒　《中国药典》(2010年版)规定，溶液型静脉用注射液、溶液型静脉用注射用无菌粉末及注射用浓溶液采用光阻法和显微计数法检查不溶性微粒。①光阻法：采用光阻微粒分析仪测定，100 mL或100 mL以上的静脉输液剂，除另有规定外，每毫升中含10 μm以上的微粒不得超过25粒，含25 μm以上的微粒不得超过3粒。②显微计数法：将药物溶液用微孔滤膜过滤，然后在显微镜下测定微粒的大小和数目，100 mL或100 mL以上的静脉输液剂，除另有规定外，每毫升中含10 μm以上的微粒不得超过12粒，含25 μm以上的微粒不得超过2粒。

3. 渗透压摩尔浓度　除另有规定外，静脉输液与椎管注射用注射液按各品种项下的规定，按《中国药典》(2010年版)一部(附录Ⅺ F)渗透压摩尔浓度法检查，应符合规定。

4. 装量、含量测定与pH值　按各品种项下的具体规定进行检查。

可见异物检查时，若发现有崩盖、歪盖、漏气、隔膜脱落的成品，亦应挑出。

六、典型输液剂举例

例1　葡萄糖输液

【处方】 注射用葡萄糖50 g(或100 g)、1%盐酸适量，注射用水加至1 000 mL。

【制法】 取处方量葡萄糖投入煮沸的注射用水中，使成50%～70%的浓溶液，用盐酸调节pH值为3.8～4.0，加活性炭0.1%(g/mL)混匀，煮沸约20 min，趁热过滤脱炭，滤液中加入热注射用水至1 000 mL，测pH值及含量，合格后，精滤及微孔滤膜滤至澄明，灌装，封口，热压灭菌，115.5℃、68.7 kPa(0.7 kg/cm²)、30 min即得。

【作用与用途】 葡萄糖用以供给人体热能，营养全身与心肌。25%～30%的葡萄糖注射液，因其高渗透压作用，将组织(特别是脑组织)内液体引到循环系统内由肾脏排出，用于降低眼压及颅内压，治疗急性中毒、流血过多、虚脱、尿闭症、肾脏或心脏性浮肿等。

【处方分析】 葡萄糖为主药，盐酸为pH值调节剂，注射用水为溶剂。

【制备操作要点】 ①葡萄糖输液有时出现絮状物或小白点沉淀，一般是由于原料质量不纯或滤过操作不当所致。制备中采用浓配法、微孔滤膜滤过，在溶液中加入适量盐酸并加热，煮沸使糊精继续水解为葡萄糖，中和胶粒上的电荷，使蛋白质凝聚，用活性炭吸附滤除等措施，除去絮状物和沉淀。②颜色变黄、pH值下降，为本品不稳定的主要表现。葡萄糖在酸性溶液中发生降解反应，由于产生酸性物质，所以pH值下降。灭菌温度与时间和溶液的pH值是影响本品稳定性的主要原因。故配液时用盐酸调节pH值为3.8～4.0，同时严格控制灭菌温度和时间，使药液稳定。

例2　右旋糖酐输液(血浆代用品)

【处方】 右旋糖酐(中分子)60 g、氯化钠9 g，注射用水加至1 000 mL。

【制法】 将注射用水加热至沸腾，加入处方量右旋糖酐配成12%～15%的溶液，加1.5%活性炭，保持微沸1～2 h，加压滤过脱炭，加注射用水至1 000 mL，然后加入氯化钠，调整pH值至4.4～4.9，再加0.5%活性炭搅拌，加热至70～80 ℃，过滤至药液澄明后灌装，112 ℃热压灭菌30 min即得。

【作用与用途】 本品为血管扩张药，能提高血浆胶体渗透压，增加血浆容量，维持血压。常用于治疗外伤性休克、大出血、烫伤及手术休克等，但不能代替全血。

【处方分析】 右旋糖酐为药物，氯化钠为等渗调节剂，注射用水为溶剂。

【制备操作要点】 ①因右旋糖酐经生物合成，易夹杂热原，故活性炭用量较大。同时因本品黏度较大，需在高温下滤过，本品灭菌一次，其相对分子质量下降3 000～5 000，受热时间不能过长，以免产品变黄。②本品在贮藏过程中易析出片状结晶，主要与贮存温度和分子量有关，在同一温度下，分子量越低越容易析出结晶。

例3 静脉注射用脂肪乳剂

【处方】 精制大豆油150 g、精制大豆磷脂15 g、注射用甘油25 g，注射用水加至1 000 mL。

【制法】 称取精制大豆磷脂15 g，置高速组织捣碎机内，加甘油25 g与注射用水400 mL，在氮气流下搅拌成均匀的磷脂分散液，倾入二步乳匀机的贮液瓶内，加精制大豆油，在氮气流下高压乳化至油粒直径达到1 μm以下时，经乳匀机出口输至盛器内，在液面有氮气流情况下，用4号垂熔玻璃漏斗减压滤过，分装于输液瓶中，充氮轧盖，先经水浴预热至90 ℃左右，再121 ℃热压灭菌15 min，浸入热水中，缓慢冲入冷水逐渐冷却，在4～10 ℃下贮存，切不可结冰，否则油滴变大。

【作用与用途】 用于外周静脉营养，供给必需脂肪酸。适用于手术前后特别是消化道手术后进食困难或不能进食者；大面积烧伤尤其为颈部烧伤；各种消耗疾病；严重外伤及高度营养缺乏者。

【处方分析】 精制大豆油为油相，精制大豆磷脂为乳化剂，注射用甘油为等渗调节剂，注射用水为水相。

【制备操作要点】 ①制备此乳剂的关键是选用高纯度的原料及毒性低、乳化能力强的乳化剂，采用合理的处方，严格的制备技术，制得油滴大小适当、粒度均匀、稳定的乳状液，并需要适当设备。原料一般选用植物油，如麻油、棉子油、豆油等。所用油必须精制。提高纯度，减少副作用，并应有质量控制标准，例如碘值、酸值、皂化值、过氧化值、黏度、折光率等。静脉注射用脂肪乳常用的乳化剂有蛋黄磷脂、大豆磷脂、泊洛沙姆F-68等数种。国内多选用大豆磷脂，是由大豆油中分离出的全豆磷脂经提取精制而得，主要成分为卵磷脂，比其他磷脂稳定而且毒性小，但易被氧化。②为了防止脂肪油的酸败与乳化剂的氧化，制备过程始终在氮气下进行。③为了维持等渗，本类产品中常添加甘油、葡萄糖、山梨醇等作等渗调节剂，但产品不可加氯化钠调节等渗，以防电解质作用使乳滴破坏。

任务四　注射用无菌粉末制备技术

一、注射用无菌粉末的含义与分类

注射用无菌粉末简称为粉针剂，系指供临用前用适宜的无菌溶液配制成溶液的无菌粉末或无菌块状物。可用适宜的注射用溶剂配制后注射，也可用静脉输液配制后静脉滴注。无菌粉末用冷冻干燥法或喷雾干燥法制得；无菌块状物用冷冻干燥法制得。凡遇热不稳定或在水溶液中不稳定的药物，特别是对湿热敏感的某些抗生素、酶制剂及生化制品，均需制成注射用无菌粉末。近年来，为提高中药注射剂的稳定性，已将某些中药注射液研制成粉针剂应用。例如注射用双黄连（冻干）、注射用灯盏花素等。

根据生产工艺条件不同注射用无菌粉末可分为两种，一种是将原料药精制成无菌粉末直接进行无菌分装，成品为无菌分装制品；另一种是将药物配成无菌溶液或混悬液，无菌分装后，再进行冷冻干燥，得到冻干粉末（块），该产品也称冷冻干燥制品。目前，中药粉针剂以冷冻干燥制品为多。

注射用无菌粉末的质量要求与注射剂基本一致，应符合《中国药典》（2010 年版）中关于注射用药物的各项规定及注射用无菌粉末的各项要求。

二、注射用无菌粉末的制备工艺和方法

（一）无菌粉末直接分装工艺与方法

1. 制备工艺　注射用无菌分装产品系将药物粉末在无菌条件下直接分装于洁净灭菌的广口小玻璃瓶或广口安瓿中，密封制成的注射剂产品。其制备工艺如图 10 - 8 所示。

2. 制备方法　①原料的准备：无菌原料可用灭菌溶剂结晶法、喷雾干燥法或冷冻干燥法制备，若细度不符合要求，则需在无菌条件下粉碎、过筛以制得符合注射用条件的无菌粉末。②容器的处理：安瓿或小瓶及橡胶塞的质量要求及处理方法与注射剂相同，但均须进行灭菌处理。各种分装容器洗净后，需用干热灭菌或红外线灭菌后备用。已灭菌的空瓶存放柜中应有 A 级净化空气保护，存放时间不超过 24 h。③分装：分装必须在 B 级背景下 A 级洁净级别下进行。分装室的相对湿度必须控制在分装产品的临界相对湿度以下。分装过程中应注意抽样检查装量差异。分装后，小瓶立即加塞铝盖密封，安瓿熔封。药物的分装及安瓿的封口宜在局部层流下进行。目前使用的分装机械有螺旋自动分装机、插管式及真空吸粉式分装机等。④灭菌及异物检查：对于耐热品种，可选用适宜灭菌方法进行补充灭菌，以确保安全。对于不耐热品种，必须严格无菌操作，产品不再灭菌。异物检查一般在传送带上目检。

3. 无菌分装工艺中存在的质量问题及解决办法　①装量差异：在分装过程中常出现装量差异不符合规定，物料流动性差是其主要原因。物料含水量和吸潮以及药物的晶态、粒度、比容以及机械设备性能等均会影响流动性，以致影响装量，应根据具体情况分别采取措施。②可见异物问题：由于药物粉末经过一系列处理，污染机会增加，以致可见异物检查不符合要求，应严格控制原料质量及其处理方法，特别注意减少洁净区内的各种活

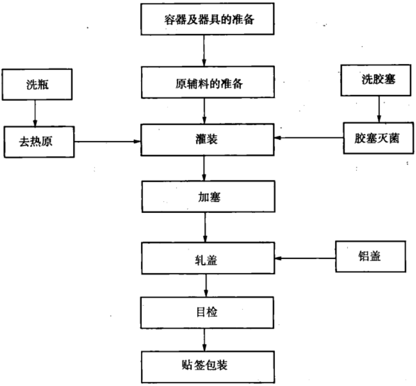


图 10－8 无菌粉末直接分装制备工艺

动，人员走动应有控制并十分小心，以免剧烈的活动散发过多的微粒和微生物而造成污染。③无菌问题：由于产品系无菌操作制备，稍有不慎就有可能受到污染，而且微生物在固体粉末中的繁殖慢，不易被肉眼所见，危险性大。为解决此问题，一般都采用层流净化装置。④吸潮变质：一般认为是由于胶塞透气性和铝盖松动所致。因此，一方面要进行橡胶塞密封性能的测定，选择性能好的胶塞，另一方面铝盖压紧后瓶口应烫蜡，以防水气透入。

（二）无菌水溶液冷冻干燥工艺与方法

1. 制备工艺　冷冻干燥技术系将药物溶液预先冻结成固体，然后在低温低压条件下，将水分从冻结状态下升华除去的一种低温除水的干燥技术。制备冻干无菌粉末前药液的配制基本与水性注射剂相同，分装必须在 B 级背景下 A 级洁净级别下进行，其制备工艺流程是：容器及器具的灭菌──→药液配制──→除菌滤过──→灌装──→冷冻干燥（冻结、一次干燥、二次干燥）──→封口──→轧盖──→质检──→印字包装──→成品。

2. 制备方法　①容器及器具的灭菌：所用容器及器具必须进行灭菌处理，可采用干热灭菌或热压灭菌。②药液配制：将主药与辅料溶解在适当的溶剂中，通常为含有部分有机溶剂的水溶液。③药液滤过：用不同的滤器对药液进行分级滤过，最终通过 0.22 μm（更小或相同过滤效力）除菌过滤器，将药液滤入预先灭菌的容器内。④药液灌装：将已

除菌的药液灌注到西林瓶或其他容器中，并用无菌胶塞半压塞。无菌灌装必须在B级背景下局部A级进行，并在规定的时间内完成。⑤冷冻干燥：运行冻干机，降低搁板温度使溶液冻结，然后冻干箱抽真空，对搁板加热，使药品在固体状态下，通过升华干燥除去大部分水分，最后用加热的方式解吸附，去除残余水分。⑥封口：通过安装在冻干箱内的液压或螺杆升降装置全压塞。剔除缺塞或压塞出现移位的小瓶，作报废处理。⑦轧盖：将已经全压塞的制品容器移出冻干箱，用铝盖轧口密封。

知识链接：冷冻干燥工艺

冷冻干燥工艺一般分以下三步进行：

1. 预冻　一般预冻的温度应低于制品共熔点，先将药液配制成含固体物质4%～15%的稀溶液，然后采用缓慢冻结法或快速冻结法冻结，冻结温度一般应降至制品共熔点以下10～20 ℃，并保持一段时间，使制品冷冻完全。

2. 升华干燥　在维持冻结状态下，用抽真空的方法降低制品周围的压力，当压力低于该温度下水的饱和蒸汽压时，冰晶直接升华，水分不断被抽走，制品不断干燥。

升华干燥法分为两种，一种是一次升华法，适用于共熔点为-10～-20 ℃的制品，且溶液的浓度、黏度不大。另一种是反复冷冻升华法，该法的减压和加热升华过程与一次升华法相同，只是预冻过程须在共熔点与共熔点以下20 ℃之间反复升降预冻，而不是一次降温完成。通过反复升温降温处理，制品晶体的结构被改变。由致密变为疏松，有利于水分的升华。因此，本法常用于结构较复杂、稠度大及熔点较低的制品，如蜂蜜、蜂王浆等。

3. 再干燥　在升华干燥过程中，约90%的水分随着冰晶体的升华逐步除去，为了达到良好的干燥状态，应进行再干燥，控制制品水分的含量在0.3%～0.5%。再干燥的温度必须通过试验确定，应在制品低共熔点温度以下，尽量提高制品的温度，降低干燥室的压力，以缩短再干燥的时间。制品在保温干燥一段时间后，整个冷冻干燥过程结束。

3. 冷冻干燥制品制备中易出现的质量问题及处理方法　①含水量偏高：装入容器的药液过厚，升华干燥过程中供热不足，冷凝器温度偏高或真空度不够，均可能导致含水量偏高。可采用旋转冷冻机及其他相应的方法解决。②喷瓶：如果供热太快，受热不匀或预冻不完全，则易在升华过程中使制品部分液化，在真空减压条件下，少量液体从已经干燥的固体表面下喷出。为防止喷瓶，必须严格控制预冻温度与升华干燥时的升温。③产品外形不饱满或萎缩：一些黏稠的药液由于结构过于致密，在冻干过程中内部水蒸气逸出不完全，冻干结束后，制品会因潮解而萎缩，遇到这种情况通常可在处方中加入适量甘露醇、氯化钠等填充剂，并采取反复预冻法，以改善制品的通气性，产品外观即可得到改善。

三、注射用无菌粉末的质量评价

注射用无菌粉末的质量评价与溶液型注射剂的质量评价基本相同，一般成品均需检查的项目有含量、pH值、装量差异、无菌、热原等，针对每个产品的不同特点还可分别测定产品的水分、含量均匀度、溶液的可见异物与颜色。作为无菌粉末，外观颜色的一致性，是否有金属异物微粒（分装机械带入）、封口是否完整、美观，均在生产时目检监测。

四、典型注射用无菌粉末举例

例 注射用双黄连（冻干）

【处方】 连翘5 000 g、金银花2 500 g、黄芩2 500 g，制成1 000瓶。

【制法】 ①黄芩固体物制备：黄芩适当粉碎，加水煎煮二次，每次1 h，滤过，合并滤液，滤液用2 mol/L盐酸溶液调节pH值至1.0～2.0，在80 ℃保温30 min，静置12 h，滤过，沉淀加8倍量水，搅拌，用10%氢氧化钠调节pH值至7.0，加入等量乙醇，搅拌使沉淀溶解，滤过，滤液用2 mol/L盐酸溶液调节pH值至2.0，在60 ℃保温30 min，静置12 h，滤过，沉淀用乙醇洗至pH值4.0，加10倍量水，搅拌，用10%氢氧化钠调节pH值至7.0，每1 000 mL加入5 g活性炭，充分搅拌，在50 ℃保温30 min，加入1倍量乙醇，搅拌均匀后，滤过，滤液用2 mol/L盐酸溶液调节pH值至2.0，在60 ℃保温30 min，静置12 h，滤过，沉淀用少量乙醇洗涤，于60 ℃以下干燥，得黄芩提取物，备用。②金银花、连翘水煎醇沉淀处理：取处方量金银花、连翘分别加水温浸30 min后煎煮二次，每次1 h，滤过，合并滤液，浓缩至相对密度1.20～1.25（70 ℃），冷却至40 ℃，加乙醇使含醇量达75%，充分搅拌，静置12 h以上，滤取上清液，回收乙醇至无醇味，加入4倍量水，静置12 h以上，滤取上清液，浓缩至相对密度1.10～1.15（70 ℃），冷却至40 ℃，加乙醇使含醇量达85%，静置12 h以上，滤取上清液，回收乙醇至无醇味，备用。③注射用双黄连制备：取黄芩提取物，加入适量的水，加热，用10%氢氧化钠调节pH值至7.0使溶解，加入上述金银花提取物和连翘提取物以及适量的注射用水，每1 000 mL溶液加入活性炭5 g，调节pH值至7.0，加热至沸并保持微沸15 min，冷却，滤过，灭菌，滤过，灌装，冷冻，干燥，压盖，即得。

【功能与主治】 清热解毒，疏风解表。用于外感风热所致的发热，咳嗽，咽痛；上呼吸道感染，轻型肺炎，扁桃体炎见上述证候者。

【制备操作要点】 ①药材要挑选并洗净，否则易造成含菌和热原超标。②黄芩提取物精制后的黄芩苷，最后一次用高浓度的乙醇清洗，金银花、连翘收膏要稠，使含水量在40%以下，目的是使微生物难以存活。③注射用无菌粉末在干燥之前的药液应用微孔滤膜、超滤等方法精滤，严格检查可见异物。如果成品中的不溶性微粒和杂质未除尽，在静脉输液治疗时，会出现输液速度缓慢和刺激血管现象。④分装后要迅速降温，药液经除菌、除热原、滤过后，迅速分装，并在最短的时间内使药液降到0 ℃以下，减少污染的可能。⑤工艺中若将金银花、连翘二次醇沉后药液先制成干燥品，并制定干膏率限度规定，黄芩提得的黄芩苷固体物也应制定收率限度及纯度要求，这样更能保证成品质量。⑥采用薄层色谱法及指纹图谱对处方中3味药材进行定性鉴别，并以高效液相色谱法对处方中有效成分黄芩苷、绿原酸以及连翘苷进行含量测定，制定限度，以保证处方的准确性及成品质量稳定。

任务五　滴眼剂制备技术

一、滴眼剂的含义

滴眼剂系指药物与适宜辅料制成的供滴入眼内的无菌液体制剂。可分为水性溶液或油性溶液、混悬液或乳状液。滴眼剂用于眼黏膜，每次用量一般为1～2滴，对眼部起杀菌、消炎、收敛、缩瞳、麻醉或诊断等作用。有的在眼球外部发挥作用，有的则要求主药透入眼球内才能产生治疗效果。

近年来，为了增加药物与作用部位的接触时间，减少给药次数与提高药效，除了适当增加滴眼剂的黏度外，还研制了一些新型的眼用剂型，如眼膜剂、眼内插入剂等。眼用液体药剂除滴眼剂外，在临床上常用的还有洗眼剂。洗眼剂系指药物制成的无菌澄明水溶液，供冲洗眼部异物或分泌液、中和外来化学物质的眼用液体制剂，如0.9%氯化钠溶液，2%硼酸溶液。

二、滴眼剂的质量要求

滴眼剂在生产与贮存期间应符合下列有关规定：

1. 滴眼剂中加入的辅料　可加入调节渗透、pH值、黏度以及增加药物溶解度和制剂稳定性的辅料，并可加适宜浓度的抑菌剂和抗氧剂。所用辅料不应降低药效或产生局部刺激。

2. 渗透压与沉降体积比　除另有规定外，滴眼剂应与泪液等渗。混悬型滴眼剂的沉降物不应结块或聚集，经振摇应易再分散，并应检查沉降体积比。除另有规定外，每个容器的装量应不超过10 mL，包装容器的透明度应不影响可见异物的检查。

3. 洗眼剂　属于用量较大的眼用制剂，应尽可能与泪液等渗并具有相近的pH值。多剂量的洗眼剂一般应加适当抑菌剂，并在使用期间均能发挥抑菌作用。除另有规定外，每个容器的装量不超过200 mL。

4. 外科手术用的滴眼剂　不得加抑菌剂或抗氧剂或不适当的缓冲剂，且应包装于无菌容器内供一次使用。

5. 其他　滴眼剂在启用后最多可使用4周。

知识链接：滴眼剂中药物的吸收途径与影响吸收的因素

（一）药物的吸收途径

滴眼剂滴入结膜囊内主要通过角膜和结膜两条途径吸收。一般认为，滴入眼中的药物首先进入角膜，通过角膜至前房再进入虹膜；药物经过结膜吸收时，通过巩膜可达眼球后部。

用于眼部的药物，多数情况下以局部作用为主。进入眼内的药物有90%是经角膜吸收的，而结膜因有许多血管，从结膜吸收的药物可经结膜血管网进入人体血液循环，致使不能在眼球内达到有效浓度，有些药效较强的药物还有可能引起全身性不良反应。

此外，药物尚可通过眼以外部位给药经吸收分布到达眼睛，有些药物能透过血管与眼球间的血水屏障，但有些药物全身给药后往往要达到中毒浓度后才能发挥治疗作用。因此，作用于眼部的药物，一般情况下仍以局部用药为宜。

（二）影响吸收的因素

1. 药物从眼睑缝隙的流失　一般约70%的药液从眼溢出而造成损失，而眨眼时药液的损失将达90%左右。因此，滴眼剂应用时，应增加滴药的次数或每次多滴进一些药液来提高主药的利用率。

2. 药物的脂溶性与解离度　药物必须具有适宜的亲水亲油性才能透过角膜。完全解离或完全不解离的药物则不能透过完整的角膜。但当角膜有某种程度的损伤时，药物的透过可发生很大的改变，通透性将大大增加。结膜下是巩膜，水溶性药物易通过，而脂溶性药物则不易渗入。

3. 药物经外周血管消除　滴眼剂中药物进入眼睑和结膜囊的同时，也通过外周血管迅速从眼组织消除。结膜含有许多血管和淋巴管，当由外来物引起刺激时，血管处于扩张状态，透入结膜的药物有很大比例进入血液中。

4. 滴眼剂的刺激性　滴眼剂的刺激性较大时，能使结膜的血管和淋巴管扩张，增加了药物从外周血管的消除；同时由于泪液分泌增多，不仅将药物浓度稀释，而且增加了药物的流失，从而影响药物的吸收作用，降低药效。

5. 滴眼剂的黏度　增加黏度可延长滴眼剂中药物与角膜的接触时间，从而有利于药物的透过吸收，亦能减少药物的刺激性。

6. 滴眼剂的表面张力　滴眼剂的表面张力越小，越有利于泪液与滴眼剂的混合，也有利于药物与角膜上皮层的接触，使药物容易渗入。

三、滴眼剂的附加剂

滴眼剂中需要加入用于调节张力、黏度、渗透压、pH值以及提高药物溶解度的附加剂，以保证制剂的安全、有效、稳定，适应临床用药的要求。常用的有以下几种：

1. pH值调节剂　正常人泪液的pH值为7.3～7.5，滴眼剂pH值的选择，要考虑并兼顾药物的溶解度、稳定性及药物的刺激性，同时亦要考虑药物的疗效等多方面的情况，一般应控制pH值为5～9。为了避免过强的刺激性和使药物稳定，常选用适当的缓冲液作调节剂，这样可使滴眼剂的pH值稳定在一定范围内。常用的缓冲液如下：

（1）磷酸盐缓冲液：为0.8%的磷酸二氢钠溶液和0.947%的无水磷酸氢二钠溶液，按不同比例混合后得到pH值为5.9～8.0的缓冲液。二液等量混合的pH值为6.8的缓冲液最常用，适用于阿托品、麻黄碱、后马托品、毛果芸香碱、东莨菪碱等。

（2）硼酸缓冲液：为1.9%的硼酸溶液，pH值为5，可直接作溶剂，适用于盐酸可卡因、盐酸普鲁卡因、盐酸丁卡因、苯福林、盐酸乙基吗啡、肾上腺素、水杨酸毒扁豆碱、硫酸锌等。

（3）硼酸盐缓冲液：以1.24%的硼酸溶液和1.91%的硼砂溶液按不同比例配合后得到pH值为6.7～9.1的缓冲液。硼酸盐缓冲液能使磺胺类药物的钠盐稳定而不析出结晶。滴眼剂常用的缓冲液见表10-6、表10-7。缓冲溶液贮备液，应灭菌贮存，并添加适量的抑菌剂，以防止微生物生长。

表 10－6　磷酸盐缓冲液

pH 值	0.8%磷酸二氢钠（mL）	0.947%磷酸二氢钠（mL）	使 100 mL 溶液等渗应加氯化钠的克数
5.91	90	10	0.48
6.24	80	20	0.47
6.47	70	30	0.47
6.64	60	40	0.46
6.81	50	50	0.45
6.98	40	60	0.45
7.17	30	70	0.44
7.38	20	80	0.43
7.73	10	90	0.43
8.04	5	95	0.42

表 10－7　硼酸盐缓冲溶液

pH 值	1.24%硼砂（mL）	1.91%硼砂（mL）	使 100 mL 溶液等渗应加氯化钠的克数
6.77	97	3	0.22
7.09	94	6	0.22
7.36	90	10	0.22
7.60	85	15	0.23
7.87	80	20	0.24
7.94	75	25	0.24
8.08	70	30	0.25
8.20	65	35	0.25
8.41	55	45	0.20
8.60	45	55	0.27
8.69	40	60	0.27
8.84	30	70	0.28
8.98	20	80	0.29
9.11	10	90	0.30

2. 渗透压调整剂　除另有规定外，滴眼剂应与泪液等渗。眼球能适应的渗透压范围相当于0.8%～1.2%的氯化钠溶液，由于眼泪能使滴眼剂浓度下降，渗透压在此范围以外产生的刺激性也是暂时的。

滴眼剂是低渗溶液时应调成等渗，因治疗需要有时也采用高渗溶液，而洗眼剂则应力求等渗。常用作调节滴眼剂渗透压的药物有氯化钠、硼酸、硼砂、葡萄糖等。

渗透压调节的计算方法与注射剂相同，采用冰点降低数据法或氯化钠等渗当量法，详见注射剂项下的相关内容。

3. 抑菌剂　一般滴眼剂为多剂量包装，虽在生产时采用无菌和灭菌措施，但在使用过程中无法始终保持无菌。被污染的药液不仅会变质、失效，而且还可能引起患者眼部的继发性感染，甚至丧失视力，因此添加适当的抑菌剂十分重要。用于滴眼剂的抑菌剂不但要求有效、无刺激性、本身性质稳定，而且还要求作用迅速，常用的抑菌剂及其浓度见表10－8。

表 10－8　常用抑菌剂及其浓度

抑菌剂	浓度
硝酸苯汞	0.002%～0.004%
硫柳汞	0.005%～0.01%
苯乙醇	0.5%
三氯叔丁醇	0.35～0.5%
对羟基苯甲酸甲酯与丙酯混合物	甲酯 0.03%～0.1%，丙酯 0.01%
苯扎氯铵	0.01%～0.02%

使用单一的抑菌剂，往往抑菌效果不理想，采用复合的抑菌剂，可明显增强抑菌效果，如少量的依地酸钠能使其他抑菌剂对铜绿假单胞菌的作用增强，而依地酸钠本身是没有抑菌作用的。另外，苯扎氯铵（洁尔灭）加依地酸钠、三氯叔丁醇加依地酸钠或对羟基苯甲酸酯类、硝酸苯汞加依地酸钠或对羟基苯甲酸酯类、苯乙醇加对羟基苯甲酸酯类等也是复合抑菌剂增强抑菌作用的成功例子。

4. 增稠剂　适当增加滴眼剂的黏度，既可降低药物对眼的刺激性，又能延长药物与作用部位的接触时间，从而提高疗效。常用的增稠剂为甲基纤维素、聚乙烯醇、聚乙二醇、聚乙烯吡咯烷酮、羟丙基乙基纤维素等，但增黏剂与某些抑菌剂有配伍禁忌，如甲基纤维素与羟苯酯类、氯化十六烷基吡啶等不能配伍，选用时应注意。

5. 其他附加剂　滴眼剂根据需要，也可酌情加入抗氧剂、增溶剂、助溶剂等附加剂，其用法用量参见注射剂相关内容。

四、滴眼剂的制备工艺流程和方法

（一）制备工艺

根据药物性质和临床用药的需要，滴眼剂的制备分为下列3种。

1. 药品性质稳定者　制备工艺如下：

主药
附加剂 }→溶解→滤过→灭菌
滴眼瓶→洗涤→灭菌
}无菌操作分装→质检→印字包装。

2. 药品不耐热者　药品溶解，垂熔玻璃滤器或微孔薄膜器滤过，分装，全部制备过程采用无菌操作法。

3. 用于眼外伤或眼部手术的滴眼剂　按注射剂制备工艺制备，不得添加抑菌剂，必

须制成单剂量包装，进行灭菌处理。

（二）制备方法

1. 包装容器的处理　滴眼瓶包括玻璃制或塑料制两种，目前，工厂应用最普遍的是塑料瓶，其处理方法是用真空灌装器将滤过的灭菌注射用水灌入滴眼瓶中，然后用甩干机将瓶甩干，如此反复3次，气体灭菌后通风备用。也有一些生产厂家将塑料瓶吹塑成型直接使用。医院药房制剂和一些对氧敏感药物多用玻璃滴眼瓶，其处理方法是用洗涤剂洗涤后先用自来水洗净，然后用滤过的注射用水冲至澄明，最后干热灭菌备用。

2. 配液　配制溶液型滴眼剂一般采用溶解法，将药物加适量灭菌溶媒溶解后，采用微孔滤膜或用3号或4号垂熔玻璃漏斗滤过至澄明，并从滤器上添加溶媒至全量，检验合格后分装。

混悬液型滴眼剂一般先将主药在无菌乳钵中研成极细粉末，另取助悬剂（如甲基纤维素、羧甲基纤维素等）加灭菌注射用水先配成黏稠液，与主药一起研磨成均匀细腻的糊状，再添加灭菌注射用水至全量，研匀即得。大量配制时常用乳匀机搅拌均匀。

如制备中药滴眼剂，可将中药按注射液的提取和纯化方法处理制得浓缩液后，再用适当方法配液。

3. 灌装　配好的药液，应抽样经鉴别试验、含量测定合格后，分装于大输液瓶中，热压灭菌后，在B级洁净背景A级条件下分装于无菌的容器中。滴眼剂以每支5～10 mL为宜，供手术用的滴眼剂包装于无菌1～2 mL的小瓶中。目前生产上均采用减压灌注法进行分装，简易真空灌装器则适用于小量生产。

五、滴眼剂制备中易出现的质量问题及解决方法

1. 无菌问题　滴眼剂为无菌制剂，如果灭菌的方法不合理，不能保证制剂的无菌性。因此，在保证药物稳定的前提下，尽量采用热压灭菌法灭菌。鉴于目前生产滴眼剂的包装材料均为塑料制品，在高温下容易变形，不能采用最终热压灭菌法灭菌，应采用无菌操作工艺制备。

2. 防腐剂的问题　防腐剂种类及浓度的选择、配伍及使用不当，均会造成滴眼剂的污染。但是，长期使用含防腐剂的滴眼剂又会对眼组织细胞造成损害。因此，要选择适当的防腐剂，使用时既不可过量添加，又要保证在有效期内药品中的抑菌剂能达到最低的有效浓度。《中国药典》（2010年版）二部中对氯霉素滴眼液等6个品种增加了抑菌剂含量的测定，规定抑菌剂的含量为标示量的±20%。

知识链接：单剂量一次性包装滴眼剂

滴眼剂是一次用量较少的液体制剂，然而绝大多数都采用多剂量包装，供多次连续使用，因而常常发生滴眼剂污染、细菌生长繁殖或发生交叉感染等。目前解决上述弊端的主要方法是在滴眼剂中加入一定浓度的防腐剂。法国已经出现多剂量包装的塑料挤压式药水瓶，其带有清洁滤过装置，在滴眼液到达眼表之前，将防腐剂去除。美国用硼酸-过硼酸混合物的形式保存药物，从而形成过氧化氢防腐系统，当其到达眼表时会分解为水和氧气。然而，上述设计都未进行临床试验以证实其减少微生物污染的确实有效性，而且这些设计都是建立在塑料挤压式的螺旋帽瓶子的基础上，仍会导致细菌性角膜炎的发生。所以加入防腐剂并不是最理想的方法。最理想的方法应当是

采用单剂量一次性包装的滴眼剂。我国药学工作者研制的单剂量包装容器既能保持密封、提高药剂的稳定性，又能达到开启方便的要求，而且工艺简单、投资少、成本低、易于推广使用。可见单剂量一次性包装滴眼剂是未来滴眼剂发展的必然趋势。

六、滴眼剂的质量评价

1. 可见异物、无菌与渗透压摩尔浓度　检查方法与注射剂相同，可参见《中国药典》(2010 年版) 具体规定。

2. pH 值　除另有规定外，滴眼剂的 pH 值按各品种项下的规定，检查方法与注射剂相同。

3. 粒度　除另有规定外，混悬型滴眼剂的粒度检查照《中国药典》(2010 年版) (附录Ⅺ B) 检查，不得检出大于 90 μm 粒子。

4. 沉降容积比　混悬型滴眼剂照《中国药典》(2010 年版) 二部 (附录Ⅰ H) 方法检查，沉降体积比应不低于 0.90。

5. 装量　除另有规定外，照最低装量检查法《中国药典》(2010 年版) (附录Ⅻ C) 检查，应符合规定。

七、典型滴眼剂举例

例　千里光滴眼剂

【处方】 千里光 500 g、对羟基苯甲酸乙酯 0.5 g、氯化钠 8.5 g，注射用水加至 1 000 mL。

【制法】 取千里光 500 g，净制，切成 1 cm 长小段，加入 75%乙醇 4 000 mL 左右，加盖密闭浸渍 52 h，倾出上清液，然后将残渣压榨至干，将榨出液与上清液合并，滤过，滤液回收乙醇，并浓缩至约 350 mL，趁热滤过，滤液放冷置冰箱中过夜。取出浓缩液，加注射用水适量使成 500 mL，再加入纯净白蜡 15 g，同法再处理 1 次。将 500 mL 除去白蜡的母液，置冰箱中冷却过夜后，取出滤过，得澄明千里光提取液 500 mL，测定其 pH 值并调整至 7 左右，备用。

取注射用水适量，溶解氯化钠、对羟基苯甲酸乙酯，再与千里光提取液混合，加注射用水至 1 000 mL，加入活性炭 5 g，水浴加热脱色，滤过，滤液用热压灭菌 105 ℃ 30 min，再置冰箱中 24 h 以上，滤过，用无菌操作法将滤液分装于经灭菌的 5 mL 滴眼液容器中，即得。

【功能主治】 清肝明目，凉血消肿，清热解毒，抑菌消炎。用于急性目赤肿痛、急慢性结膜炎、角膜溃疡、角膜炎、急性期沙眼等。

【处方分析】 千里光为药物，氯化钠为等渗调节剂，对羟基苯甲酸乙酯为抑菌剂，注射用水为溶剂。

【制备操作要点】 ①千里光眼滴眼剂采用醇提法，同时用白蜡处理提取液去油脂，不仅可解决刺激性问题，而且提高了纯度。白蜡去油脂的方法，一般是在提取液中，加入适量 (均为提取液体积的 3%) 的纯净白蜡，水浴加热搅拌至白蜡全部液化，继续搅拌混匀后，静置放冷，待白蜡完全凝结，将已凝结含有杂质的白蜡除去即可。本品也可采用水提法制备，但制得的成品刺激性较大。②本品灭菌前 pH 值可调至 7.2～7.4，灭菌后 pH 值

略有下降，对溶液的澄明度影响较小，而且容易保存。

知识拓展：中药注射剂体内过程研究的难点问题

中药注射剂由于其剂型和物质基础的特殊性，近年来，发生不良反应较多，已引起国内外研究学者的高度重视。为了阐明中药注射剂在体内的分布、代谢、排泄过程，明确中药注射剂的剂型因素、机体因素和药物疗效以及安全性之间的相互关系，近年来，一些药学专家和学者对中药注射剂的药物疗效及安全性进行了研究预测，以便为后续的工艺设计、药效及临床药动学评价提供依据，对中药注射剂的有效性和安全性提供更为科学、合理的综合评价。但是，中药注射剂由于物质基础的复杂性，该领域的研究还处于起步阶段，主要存在以下难点问题：

1. 药效物质基础不明确，难以选择检测成分　中药注射剂物质基础复杂，为其体内过程的研究带来较大困难。已有的资料表明，部分中药注射剂已知化学成分在体内的代谢、排泄中发生了较大变化，难以在体内检测该类成分的存在，同时以有效部位或总提取物制备的中药注射剂包含大量的化学成分，每一成分含量极微，客观上构成了体内过程研究的难点。

2. 缺少多成分的药代参数综合评价方法　以有效部位或总提取物制备的中药注射剂，由于其物质基础的复杂性导致药动学测定指标选择的困难。目前主流的研究方法是：通过测定方中一个或几个已知活性成分、代表性成分或主要化学成分在体内的过程，来反映该复方在体内的作用规律。这种方法主要存在两个问题：其一，所测化学成分的体内过程能否完全代表整个处方；其二，如果检测出制剂在体内有两个甚至多个药动学特征，并且这些药动学特征彼此之间差异较大，难以确定以何种药动学特征来指导用药。

针对中药注射剂发展存在的问题，我们应该进行分析，并探讨解决的对策，使中药注射剂更好地发展，为人类造福。

思考题

1. 名词解释：注射剂、输液剂、滴眼剂、等渗溶液。
2. 简述注射剂被热原污染的途径与除去方法。
3. 中药注射剂的附加剂有哪些？
4. 简述中药注射剂制备的工艺流程。
5. 注射剂的质量评价有哪些？
6. 简述输液剂制备的工艺流程。输液剂的质量评价有哪些项目？
7. 目前，中药注射剂存在哪些问题？
8. 输液剂生产中易出现哪些质量问题？如何解决？

（张　媛）

项目十一　散剂、颗粒剂、胶囊剂

教学目标

1. 能力目标：

熟练掌握散剂制备操作、颗粒剂制备操作及手工填充硬胶囊操作技能；会正确评价散剂、颗粒剂及胶囊剂的质量。

2. 知识目标：

掌握散剂、颗粒剂及胶囊剂的含义、特点，散剂、颗粒剂及胶囊剂制备技术；熟悉散剂、颗粒剂、胶囊剂的质量评价以及制备过程中常见问题及解决方法；了解散剂、颗粒剂、胶囊剂的包装以及肠溶胶囊的囊材及制备技术。

任务一　散剂制备技术

一、基础知识

（一）散剂的含义与特点

1. 散剂的含义　散剂系指饮片或提取物经粉碎、均匀混合制成的粉末状制剂，分为内服散剂和外用散剂。

散剂是中药古老的传统剂型之一，《五十二病方》、《黄帝内经》、《神农本草经》等医药典籍中均有散剂的记载。由于散剂具备很多优点，因此中药散剂迄今仍为常用剂型之一，《中国药典》（2010年版）一部收载的中药散剂有58种。

2. 散剂的特点　散剂制备工艺简单，剂量易于控制，便于婴幼儿服用；粒径小，比表面积较大，容易分散，起效快；外用散剂用后对皮肤、黏膜的创伤面产生覆盖、保护、收敛、止血等特殊效能；贮存、运输、携带比较方便。

散剂的缺点主要是不能掩盖某些药物的不良气味，容易吸湿和不利于药物的稳定等，所以一些有特殊异味、刺激性、腐蚀性强及易吸潮变质的药物，不宜制成散剂。

（二）散剂的分类

1. 按医疗用途分类　分为内服散剂与外用散剂。内服散剂有安宫牛黄散、益元散等；外用散剂有冰硼散、如意金黄散等。外用散剂还可分为：①撒布散剂；②吹入散剂；③牙用散剂“牙粉”。有的散剂既可以内服，又可以外用，如七厘散。

2. 按药物组成分类　分为单散剂和复方散剂。单散剂由一味药物组成，如云南白药；

复方散剂由两味或两味以上药物组成，如六一散、蛇胆陈皮散等。

3. 按药物性质分类　分为含毒性药物散剂，如九分散、九一散等；含低共熔混合物散剂，如痱子粉；含液体药物散剂，如蛇胆川贝散。

4. 按剂量分类　分为分剂量散剂与不分剂量散剂。分剂量散剂是将散剂按每次服用剂量为单位进行包装，患者按剂量取服；不分剂量散剂是以总剂量形式包装，患者照医嘱从中分取适当药物使用，多数外用散剂属此种。

（三）散剂的质量要求

散剂在生产与贮存期间应符合下列有关规定：

（1）供制散剂的饮片、提取物均应粉碎。除另有规定外，内服散剂应为细粉；儿科用及外用散剂应为最细粉。

（2）散剂应干燥、疏松、混合均匀、色泽一致。制备含有毒性药、贵重药或药物剂量小的散剂时，应采用配研法混匀并过筛。

（3）多剂量包装的散剂应附分剂量的用具；含有毒性药的内服散剂应单剂量包装。

（4）除另有规定外，散剂应密闭贮存，含挥发性药物或易吸潮药物的散剂应密封贮存。

（四）散剂的辅料

散剂中可含有或不含辅料，根据需要可加入稀释剂、吸收剂、矫味剂、芳香剂、着色剂等。

散剂使用的稀释剂和吸收剂应为无显著药理作用，且其本身性质较稳定的惰性物质。常用的有乳糖、淀粉、糊精、蔗糖、葡萄糖，以及其他无机物如精制碳酸钙、磷酸钙、碳酸镁或白陶土等。着色剂常用胭脂红、苋菜红、靛蓝等食用色素。

二、散剂的制备工艺流程和方法

（一）散剂制备工艺流程

散剂制备工艺流程如图 11－1 所示。

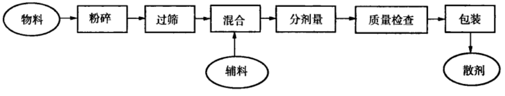


图 11－1　散剂制备工艺流程

（二）散剂的制备方法

1. 药材粉碎与过筛　粉碎与过筛的方法、器械在项目五“粉碎、过筛、混合技术”中已作详细介绍。

2. 药粉的混合　散剂要求混合均匀、色泽一致，故混合操作是制备散剂的重要工艺过程之一，混合的目的、方法、器械已在项目五中进行了详细介绍。

3. 分剂量　是将混合均匀的散剂按照所需剂量分成等重的份数的过程。常用的方法有目测法（估分法）、重量法和容量法。

（1）目测法（估分法）：此法比较简便，但准确性差，一般仅用于药房临时调配少量普通药物散剂。

（2）重量法：是指用天平进行准确称量，将所称出的每个单剂量进行单独包装。这种方法分剂量准确，适用于含毒性药物散剂及贵重细料药物散剂分剂量，但效率较低，不适于大生产。

（3）容量法：是将制得的散剂填入一定容积的容器中进行分剂量，容器的容积相当于一个剂量的散剂的体积。此法具有分剂量快速，可实现连续操作的优点，适用于机械化大生产。目前国内散剂的自动包装机、定量分包机等，均是利用容量法分剂量的原理设计的，其效率较高，只是准确性稍差。药粉的流动性、吸湿性、密度差等性质以及分剂量的速度均能影响其准确性，分剂量时应注意及时检查并加以调整。

（三）制备中常见质量问题及解决方法

1. 混合不均匀　混合均匀是保证散剂质量的关键操作，尤其是含有毒性药物和贵重药物的散剂应保证混合均匀，可采用等量递增法混匀并过筛。

2. 装量差异不合格　粉末的流动性与堆密度是影响装量差异的主要因素。可采取提高粉末的流动性如加入助流剂、控制粉末堆密度恒定等措施解决。

3. 微生物限度超标　制备过程中防止微生物污染是保证微生物限度符合规定的关键措施。具体的措施详见项目三"制药卫生"中的有关内容。

三、散剂的质量评价及包装与贮存

（一）质量评价

1. 粒度　用于烧伤或严重创伤的外用散剂，照粒度测定法的单筛分法测定，除另有规定外，通过六号筛的粉末重量，不得少于95%。照《中国药典》（2010年版）一部（附录Ⅺ B）第二法单筛分法检查。

2. 外观均匀度　取供试品适量，置光滑纸上，平铺约5 cm^2，将其表面压平，在明亮处观察，应色泽均匀，无花纹与色斑。

3. 水分　按《中国药典》（2010年版）一部制剂通则规定，不含或少含挥发性成分的药品用烘干法测定；含挥发性成分或以挥发性成分为主的药品用甲苯法测定；含有挥发性成分的贵重药品用减压干燥法测定；除另有规定外，水分不得超过9.0%。

4. 装量差异　单剂量包装的散剂，照下述方法检查应符合规定：取散剂10袋（瓶），分别称定每袋（瓶）内容物的重量，每袋（瓶）装量与标示装量相比较，应符合表11-1所示的规定。超出装量差异限度的散剂不得多于2袋（瓶），并不得有1袋（瓶）超出装量差异限度1倍。

5. 装量　多剂量包装的散剂，按照《中国药典》（2010年版）一部附录最低装量检查法检查，应符合规定。

6. 无菌　用于烧伤或严重创伤的外用散剂，按照《中国药典》（2010年版）一部附录中无菌检查法检查，应符合规定。

7. 微生物限度　除另有规定外，按照《中国药典》（2010年版）一部附录中微生物限度检查法检查，应符合规定。

表 11－1　散剂装量差异限度

标示装量	装量差异限度
0.1 g 及 0.1 g 以下	±15%
0.1 g 以上至 0.5 g	±10%
0.5 g 以上至 1.5 g	±8%
1.5 g 以上至 6 g	±7%
6 g 以上	±5%

（二）包装与贮存

散剂的质量除了与制备工艺有关外，还与散剂的包装、贮存条件等密切相关。由于散剂的分散性很大，故其吸湿性或风化性也较显著。若包装贮存不当，散剂吸湿后常发生很多变化，如药物水解、结块、变色、长霉等，直接影响到散剂的质量。因此，防潮是保证散剂质量的重要措施。选用适宜的包装材料与贮藏条件可防止或延缓散剂的吸湿失效等。

1. 包装　理想的包装材料应不与药品发生反应，防潮力强，洁净干燥，便于贮存、运输及应用。目前常用的包装材料有包药纸、塑料薄膜、玻璃瓶、胶囊壳及铝塑包装等。

分剂量散剂的包装，一般可用包药纸包装，包折的式样有四角包、五角包。也有用聚乙烯塑料薄膜袋热封包装或用硬胶囊包装后密封。不分剂量散剂多用衬以蜡纸的纸盒、玻璃瓶或玻璃管包装封固，以防潮气侵入。散剂包装前后均应注明品名、规格、批号，以免发生差错。

2. 贮存　散剂在贮存过程中，除应注意防潮以外，还应注意温度、湿度、微生物以及阳光照射等因素对散剂质量的影响。贮存场所应选择干燥、避光、空气流通的库房，分类保管，并定期检查。

四、典型散剂举例

（一）普通散剂

例　益元散

【处方】　滑石 600 g、甘草 100 g、朱砂 30 g。

【制法】　以上 3 味药，滑石、甘草粉碎成细粉；朱砂水飞成极细粉，与上述粉末配研，过筛，混匀，即得。

【功能主治】　清暑利湿。用于感受暑湿，身热心烦，口渴喜饮，小便短赤。

【制备操作要点】　①朱砂主含硫化汞，为粒状或块状集合体，色鲜红或暗红，具光泽，质重而脆，采用“水飞法”可获得极细粉。②本品 3 味药的比例量相差较大，混合时应采用等量递增法保证混合均匀。先取小量滑石粉置研钵中研磨，以饱和研钵的表面能，再加入朱砂混匀后，按“配研法”将甘草加入，使混合至色泽均一，再将余量滑石粉加入，混合至色泽一致。

（二）含液体药物的散剂

在复方散剂中如含少量液体成分，如挥发油、新鲜药汁、酊剂、流浸膏等，一般可利用处方中其他固体组分吸收后研匀；若液体组分含量较大而处方中固体组分不能完全吸收

时，可加入适当的吸收剂（如磷酸钙、白陶土、淀粉、蔗糖、葡萄糖等）吸收；当液体组分含量过大时，且属非挥发性药物，可加热浓缩至一定程度，加入固体药物或辅料吸收后，低温干燥后研匀即可。

例1　乌贝散（含挥发油成分的散剂）

【处方】 海螵蛸（去壳）850 g、浙贝母 150 g、陈皮油 1.5 g。

【制法】 以上3味，海螵蛸、浙贝母粉碎成细粉，加入陈皮油混匀，过筛即得。

【功能主治】 制酸止痛，收敛止血。用于肝胃不和所致的胃脘疼痛、泛吐酸水、嘈杂似饥；胃及十二指肠溃疡见上述证候者。

【制备操作要点】 陈皮油为液体成分，混合时要用处方中其他药物粉末吸收，以利于混匀和过筛。

例2　蛇胆川贝散（含液体成分的散剂）

【处方】 蛇胆汁 100 g、川贝母 600 g。

【制法】 以上2味，川贝母粉碎成细粉，与蛇胆汁混匀，干燥，粉碎，过筛，即得。

【功能与主治】 清肺，止咳，除痰。用于肺热咳嗽，痰多。

【制备操作要点】 蛇胆汁为眼镜蛇、游蛇科或蝰科等多种蛇的胆汁。保存于含醇量为50%以上白酒中，蛇胆与酒的比例为1∶1（g/g），用时除去胆衣，以净蛇胆汁投料，连同等量酒液使用。蛇胆汁中含有水分，所以制备时与川贝母细粉混合后干燥，再粉碎。

例3　紫雪散（含浸膏散剂）

【处方】 石膏 526 g、北寒水石 526 g、滑石 526 g、磁石 526 g、玄参 175 g、木香 55 g、沉香 55 g、升麻 175 g、甘草 88 g、丁香 11 g、玄明粉 175 g、硝石（精制）96 g、水牛角浓缩粉 33 g、羚羊角 16 g、人工麝香 13 g、朱砂 33 g。

【制法】 以上16味，取石膏、北寒水石、滑石、磁石砸成小块，加水煎煮3次，玄参、木香、沉香、升麻、甘草、丁香，用上述石膏等煎液煎煮3次，合并煎液，滤过，滤液浓缩成膏；玄明粉、硝石粉碎，兑入膏中，混匀，干燥，粉碎成细粉；羚羊角锉研成细粉；朱砂水飞成极细粉；将水牛角浓缩粉、人工麝香研细，与上述粉末配研，过筛，混匀，制成 1 000 g，即得。

【功能与主治】 清热开窍，止痉安神。用于热入心包、热动肝风证，症见高热烦躁、神昏谵语、惊风抽搐、斑疹吐衄、尿赤便秘。

【制备操作要点】 ①石膏、北寒水石、滑石、磁石应先煎；②浸膏含有水分，用处方中的玄明粉、硝石粉吸收后干燥，再粉碎成细粉；③处方中的细料药如羚羊角、人工麝香单独粉碎后，以等量递增法与其他药粉混匀。

（三）含毒性药物的散剂

毒性药物一般剂量小，称取费时，服用也容易损耗，并易造成剂量误差。故常在毒性药中添加一定比例量的辅料制成稀释散（或称倍散），以利于制备与服用。中药复方散剂中含有毒性药物时，常将毒性药物单独粉碎后，再与其他药物粉末混合均匀，必要时也可加入适当稀释剂。

倍散的稀释比例可按药物的剂量而定，如剂量在 0.01～0.1 g 者，可配制成10倍散（即取药物1份加入辅料如乳糖或淀粉等9份混匀）；如剂量在 0.01 g 以下者，则可配成100倍散或 1 000 倍散。配制倍散时，药物与辅料混合应采用等量递增法，稀释后再经过

筛混匀备用。为保证散剂的均匀性常加入适宜的着色剂将散剂染成一定的颜色以观察其均匀性，同时借颜色深浅区别散剂的倍数。

某些含毒性成分的中药材如马钱子等，因产地、采收季节及炮制方法的不同，致使成分含量相差悬殊，这些毒性药材粉末常测定其主要成分含量，用辅料调整其含量后再供配制使用，以保证用药安全有效。

例　九分散

【处方】 马钱子粉 250 g、麻黄 250 g、乳香（制）250 g、没药（制）250 g。

【制法】 以上 4 味，麻黄、乳香、没药粉碎成细粉；马钱子粉与上述粉末配研，过筛，混匀，即得。

【功能与主治】 活血散瘀，消肿止痛。用于跌打损伤，瘀血肿痛。

【制备操作要点】 ①马钱子为毒性药物，为控制质量，《中国药典》（2010 年版）一部规定采用马钱子粉投料。马钱子粉配制方法为：取制马钱子，粉碎成细粉，按《中国药典》含量测定方法测定士的宁含量后，加适量淀粉，使含量符合规定，混匀，即得。规定马钱子粉中含士的宁应为 0.78%～0.82%，马钱子碱不得少于 0.50%。②乳香、没药均为软黏性较大的树脂类药物，宜采用低温粉碎法进行单独粉碎。③麻黄、乳香、没药混匀后用等量递增法与马钱子粉混匀。

（四）含低共熔混合物的散剂

对可形成低共熔混合物的散剂是否采用低共熔法制备，应根据形成低共熔混合物后对药理作用的影响及处方中所含其他固体组分数量的多少而定。一般有以下几种情况：

（1）药物形成低共熔物后，其药理作用增强，则宜先采用低共熔法混合，然后再与其他药物混合。

（2）药物形成低共熔物后药理作用几乎无变化，或处方中固体的成分较多时，可先制成低共熔混合物，再与其他固体成分混合，使分散均匀。

（3）处方中如含有挥发油或其他足以溶解低共熔混合物的液体时，可先将低共熔混合物溶解，用喷雾法喷入其他固体成分中混匀。

（4）药物形成低共熔物后药理作用减弱，则应分别以其他固体成分稀释低共熔成分，再轻轻混合，以避免出现低共熔。

例　避瘟散

【处方】 檀香 156 g、零陵香 18 g、白芷 42 g、香排草 180 g、姜黄 18 g、玫瑰花 42 g、甘松 18 g、丁香 42 g、木香 36 g、人工麝香 1.4 g、冰片 138 g、朱砂 662 g、薄荷脑 138 g。

【制法】 以上 13 味，朱砂水飞成极细粉；檀香、零陵香、白芷、香排草、姜黄、玫瑰花、甘松、丁香、木香粉碎成细粉，过筛，混匀；将冰片、薄荷脑同研至液化，另加入甘油 276 g，搅匀。将人工麝香研细，与上述粉末配研，过筛，混匀，与液化的冰片和薄荷脑研匀，即得。

【功能与主治】 祛暑避秽，开窍止痛。用于夏季暑邪引起的头目眩晕、头痛鼻塞、恶心、呕吐、晕车晕船。

【制备操作要点】 ①冰片、薄荷脑为低共熔物，应先共熔再与其他药物混合；②人工麝香为贵重细料药，宜单独粉碎后，再按等量递增法与其他药物混匀。

任务二 颗粒剂制备技术

一、基础知识

（一）颗粒剂的含义与特点

1. 含义 颗粒剂系指提取物与适宜的辅料或饮片细粉制成具有一定粒度的颗粒状制剂。

2. 特点 中药颗粒剂是在汤剂、酒剂、糖浆剂的基础上发展起来的一种中药剂型，具有以下特点：

（1）服用方便：颗粒剂多为内服剂型，使用时用水溶解或混悬后即可服用。且颗粒剂还可按需要加入芳香剂、矫味剂等以掩盖药物的不良臭味，改善了口感，尤其适合小儿服用。

（2）药效迅速：颗粒剂保持了汤剂起效快的特点，但又不需要临时制备。保持了固体剂型稳定性较好，携带、贮存、运输方便等特点，但又较丸剂、片剂、胶囊剂等溶出速度快，药效迅速，同时还克服了散剂飞散性、附着性、聚集性、吸湿性等较强的缺点。

（3）含糖量较高：许多颗粒剂中为了改善口感，加入了大量的糖，不适应某些患者的需要，如糖尿病患者。

目前国内外已广泛应用颗粒剂，随着新工艺、新型辅料的应用，使得颗粒剂的体积缩小、质量提高，并研制开发出大量中药颗粒剂的新品种，如低糖型与无糖型颗粒剂，大大方便了患者的选用。《中国药典》（2010 年版）一部中收载了中药颗粒剂 125 种，比 2005 年版增加了 74 种。

近年来，国内已生产的单味药材的颗粒剂，可供中药汤剂的配方使用，即中药配方颗粒，也是中药颗粒剂新的应用。

（二）颗粒剂的分类

颗粒剂通常是按其溶解性能进行分类，可分为可溶性颗粒剂、混悬性颗粒剂及泡腾性颗粒剂。

1. 可溶性颗粒剂 系指加入热水后，药物颗粒溶解形成澄清的液体的颗粒剂。以饮片提取物为原料制成的颗粒剂属于可溶性颗粒剂。

2. 混悬性颗粒剂 系临用前加水或其他适宜的液体振摇即可分散成混悬液的颗粒剂。一般含饮片细粉的颗粒剂属于混悬性颗粒剂。

3. 泡腾性颗粒剂 系指含有碳酸氢钠和有机酸，遇水可放出大量气体而呈泡腾状的颗粒剂。有机酸一般用枸橼酸、酒石酸等。

（三）颗粒剂的质量要求

颗粒剂在生产与贮藏期间应符合下列有关规定：

（1）除另有规定外，饮片应按各品种项下规定的方法进行提取、纯化，浓缩成规定相对密度的清膏，采用适宜的方法干燥，并制成细粉，加适量辅料或饮片细粉，混匀并制成颗粒；也可将清膏加适量辅料或饮片细粉，混匀并制成颗粒。应控制辅料用量，一般前者

不超过干膏量的2倍，后者不超过清膏量的5倍。

(2) 除另有规定外，挥发油应均匀喷入干燥颗粒中，密闭至规定时间或用β-环糊精包合后加入。

(3) 制备颗粒时可加入矫味剂和芳香剂；为防潮、掩盖药物的不良气味也可包薄膜衣。必要时，包衣颗粒剂应检查残留溶剂。

(4) 颗粒剂应干燥，颗粒均匀，色泽一致，无吸潮、结块、潮解等现象。

(5) 除另有规定外，颗粒剂应密封，在干燥处贮存，防止受潮。

(四) 颗粒剂的辅料

因颗粒剂多是采用以水提取、浓缩、干燥而成的浸膏粉末为原料，含黏液质、多糖类物质多，引湿性强，故应加入以改善引湿性、促进成型、崩解及溶出等作用为目的的适宜辅料，有的兼有矫味作用。常用的可溶性颗粒剂辅料有糖粉、糊精；混悬性颗粒剂用淀粉；无糖颗粒剂用乳糖、甘露醇、微粉硅胶等。

1. 饮片细粉　选取处方中部分饮片粉碎成细粉，并以通过100目筛为宜。

2. 糖粉　为蔗糖研成的细粉，起黏合及矫味作用。必须选用无潮解的蔗糖，投料前一般先经低温干燥，粉碎，过80～100目筛。

3. 糊精　本品常与糖粉以1∶(3.5～4) 比例合用于可溶性颗粒剂，有时单用于混悬性颗粒剂。使用前应低温干燥，过筛。

4. 淀粉　以玉米淀粉为佳，白色粉末，不溶于水与乙醇，在空气中很稳定，能吸水而不潮解，对引湿性药物具有稳定作用，可保持引湿性药物不与水作用。可作混悬性颗粒剂的填充剂及崩解剂。

5. 无水乳糖　白色结晶或粉末，空气中稳定，不易吸潮，熔点高、不易变软，易溶于水。流动性好。味甜，是优良的填充剂，但价格较贵。

6. 甘露醇　粉末状或颗粒状，味甜，溶液有清凉感。性质较稳定，无吸湿性，适用于浸膏粉制颗粒剂。

7. 微粉硅胶　类白色微粉，不溶于水，化学稳定性好。有良好的流动性。亲水性强，用1%以上可加速崩解。有防止颗粒结块作用，可吸收水分高达39%仍保持流动状态。但能吸收活性成分，可能影响溶出度与生物利用度。

8. 枸橼酸、酒石酸和碳酸氢钠　供泡腾性颗粒剂用，此酸-碱系统遇水产生二氧化碳气体，使颗粒剂在液体中呈现泡腾状溶解。

此外，还可根据不同情况分别选用葡萄糖、微晶纤维素、低取代羟丙基纤维素、羧甲基纤维素钠、水或乙醇、淀粉浆、糖浆等辅料作不同之用。

二、颗粒剂的制备工艺流程和方法

(一) 制备工艺流程

颗粒剂制备工艺流程如图11－2所示。

(二) 制备方法

1. 药材处理　根据处方要求将药材加工成片、段，并依法炮制，准确称量配齐后，部分含淀粉较多的易碎药材可粉碎成细粉备用；部分（或全部）药材浸提成清膏备用。

2. 提取、浓缩、精制　因中药所含有效成分的不同及对颗粒剂溶解性的要求不同，

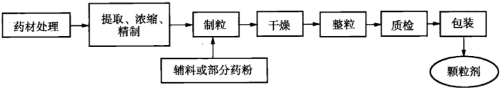


图 11－2 颗粒剂制备工艺流程

应采用不同的溶剂和方法进行提取、精制，相关内容参见项目六"中药浸提技术"。

中药提取液浓缩的方法参见项目七"蒸发与干燥技术"。清膏是颗粒剂主要的半成品，其质量直接影响颗粒剂质量。

3. 制粒 制粒是颗粒的成型工序，常用的有湿法制粒工艺和干法制粒工艺。湿法制粒最常用，包括软材制备和湿粒成型两个步骤。

（1）软材制备：是清膏加定量辅料或药材细粉混合的过程，在制剂操作中又称为"捏合"，可在槽形混合机中完成。辅料量一般不超过清膏的 5 倍，制成的软材一般以"握之成团，触之即散"为宜。

（2）制粒方法：制粒是颗粒成型过程。生产中有挤压制粒、高速搅拌制粒、滚转制粒、流化喷雾制粒、喷雾干燥制粒、干法制粒等成型方法。

1）挤压制粒：是目前生产应用最多的制粒方法。将药料加适量黏合剂或润湿剂或稠浸膏，混合制成软硬适度的软材，手工或制粒机将软材挤压通过筛网，制成湿颗粒。大量生产多用摇摆式制粒机，而黏性较差的药料可选用旋转式制粒机。

2）高速搅拌制粒：是将药料与辅料共置于高速搅拌制粒机的密封容器内，在搅拌桨和制粒刀的共同作用下，使物料完成混合、捏合、制粒。具有省工序、操作简单、快速的优点，同时制得的颗粒强度大、密度较大、流动性好。

3）滚转制粒：是将浸膏或半浸膏细粉与适宜的辅料混匀，置包衣锅或适宜的容器中转动，在滚转时将润湿剂或黏合剂呈雾状喷入，使粉末逐步黏结成颗粒，同时加热使水分蒸发，继续滚转至颗粒干燥。此法适用于中药浸膏粉、半浸膏粉或黏性较强的药物细粉制粒。

4）流化喷雾制粒：又称沸腾制粒，是直接对处于流化状态的药粉喷黏合剂；或对处于流化状态的糖粉等辅料喷以中药浓缩液作黏合剂，利用粉末的聚集而成粒。由于在一台设备内可完成混合、制粒、干燥等过程，所以又称"一步制粒"。所制得的颗粒粒度分布均匀，圆整，流动性好、压缩成形性也好。适用于对湿热敏感的药物制粒，不适用于密度相差较大物料、黏性过大或过小物料的制粒。

5）喷雾干燥制粒：是将中药浓缩液送到喷嘴后与压缩空气混合形成雾滴喷入干燥室中，雾滴很快被干燥成球状粒子。此法具有可将液体原料直接制成粉状固体颗粒，所得颗粒大小均匀、流动性与可压性均佳的优点。同时，干燥速度非常快，物料受热时间极短，适用于热敏性物料的制粒。

6）干法制粒：是将喷雾干燥等方法制成的干浸膏粉，加入适宜的干燥黏合剂等辅料，用干压制粒机压成薄片，再粉碎成颗粒。

（3）制粒设备：

1）摇摆式制粒机：主要由机座、减速器、加料斗、颗粒制造装置及油泵组成。其原理是在涡轮上装有可调滑板，通过滑板与齿条联系取得摆线扭矩长短，由齿条传至轮轴，使滚筒做往复摆动，滚筒为七角滚筒，在其上固定有若干截面为梯形的"刮刀"，借助滚筒正反方向旋转时刮刀对湿物料（软材）的挤压和剪切作用，将其物料经不同目数的筛网挤出成粒，如图 11－3 所示。

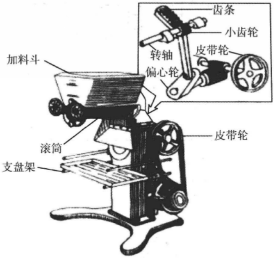


图 11－3　摇摆式制粒机

摇摆式制粒机由于产量较高、结构简单、拆装方便，不但用于湿法制粒、干法制粒，整粒应用也较广泛，但在使用过程中粉尘飞扬较大。

2）高效湿法制粒机：主要由容器、搅拌桨、切割刀所组成，如图 11－4 所示。其原理是在搅拌桨的作用下使物料混合、翻动、分散甩向器壁后向上运动，形成较大颗粒；在切割刀的作用下将大块颗粒绞碎、切割，并和搅拌桨的搅拌作用相协同，使颗粒受到强大的挤压、滚动而形成致密且均匀的颗粒。改变搅拌桨的结构、调节黏合剂用量及操作时间可制备致密、高强度的颗粒，也可制备松软的适合压片的颗粒，故在制药工业中应用很广泛。

3）流化喷雾制粒机：由容器、气体分布装置、喷嘴、气-固分离装置、空气进口和出口、物料排出口组成，如图 11－5 所示。操作时，首先将粉料混合后，喷入黏合剂溶液，此时粉末被润湿，发生凝聚，形成颗粒。然后提高空气进口温度进行颗粒的干燥。再加入润滑剂，继续喷雾混合，即得成品。黏合剂喷雾所用的喷嘴多为气流式喷嘴，对易结晶的溶液也可用压力式喷嘴。

在制粒中，被流化的固相由密度、粒度不同的数种物料组成，故流化室下部宜为锥形，可防止重粉不能被流化的现象。气体分布器多采用孔板式，为防止漏粉，在孔板上宜衬一层 60～100 目不锈钢筛网。孔板开孔率为 5%～10%，孔径为 0.5～1.5 mm。流化室中料层的静止高度一般为 50～300 mm，因为传热主要在分布板附近进行。另外，被湿润的物料颗粒容易产生沟流，使空气走短路，对流化不利，故流化室中料层的高度不宜太高。

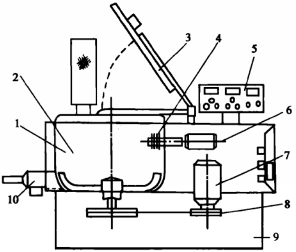


图 11－4　高效湿法制粒机

1. 搅拌桨　2. 盛料筒　3. 筒盖　4. 切割刀　5. 控制器
6. 切割刀电机　7. 搅拌电机　8. 传动皮带　9. 机座　10. 控制出料门

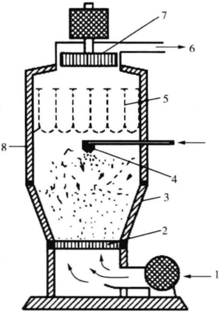


图 11－5　流化喷雾制粒机

1. 空气进口　2. 筛板　3. 物料容器　4. 喷嘴
5. 袋滤器　6. 空气出口　7. 排风机　8. 喷雾室

4）喷雾干燥制粒机：此机如以干燥为目的时称喷雾干燥机；以制粒为目的时称喷雾制粒机。图 11－6 是喷雾制粒的流程。原料液由贮槽进入雾化器喷成液滴分散于热气流中，空气经蒸汽加热器及电加热器后沿切线方向进入干燥室与液滴接触，液滴中的水分迅速蒸发，液滴经干燥后形成固体粉末落于器底，干品可连续或间歇出料，废气由干燥室下方的出口流入旋风分离器，进一步分离固体粉末，然后经风机和袋滤器后放空。

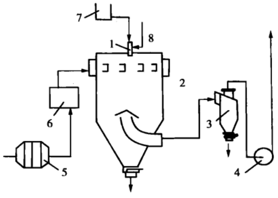


图 11－6　喷雾干燥制粒流程

1. 雾化器　2. 干燥室　3. 旋风分离器　4. 风机
5. 蒸汽加热器　6. 电加热器　7. 料液贮槽　8. 压缩空气

4. 干燥　湿颗粒制成后应及时干燥，放置过久湿粒易结块或变形。干燥温度一般以 60～80 ℃为宜，视原料性质而定。含挥发性或遇热不稳定的药物应控制在 60 ℃以下干燥。对热稳定的药物，干燥温度可提高至 80～100 ℃，以缩短干燥时间。干燥温度宜逐渐升高，颗粒的摊铺的厚度不宜超过 2 cm，并定时翻动。颗粒干燥的程度以含水量控制，一般中药颗粒含水量以 3%～5%为宜。

生产中常用的干燥设备有烘箱、烘房、沸腾干燥床、振动式远红外干燥机等。

5. 整粒　湿粒用各种干燥设备干燥后，可能有结块粘连等，需再通过整粒使大颗粒磨碎，除去细小颗粒和细粉，使颗粒大小一致。筛下的细小颗粒和细粉可重新制粒，或并入下次同一批药粉中，混匀制粒。

颗粒剂处方中若含芳香挥发性成分，一般宜溶于适量乙醇中，用雾化器均匀地喷洒在干燥的颗粒上，混合均匀，然后密闭一定时间，待挥发性成分渗透均匀后，方可进行包装。也可以将挥发性成分制成包合物混入。

6. 包装　颗粒剂含有浸膏和蔗糖，极易吸潮溶化，故应密封包装和干燥贮藏。目前多用复合铝塑袋分装，不易透湿、透气，贮存期内一般不会出现吸潮、软化现象。

知识链接：颗粒剂的薄膜包衣技术

我国传统的中药颗粒剂多存在吸湿性强，易吸潮、霉变的缺点。薄膜包衣技术的发展为克服上述难题找到了出路，为提高中药制剂质量开辟了新的途径。使用Ⅳ号丙烯酸树脂、羟丙基甲基纤维素对中药颗粒进行薄膜包衣，成品增重少，防潮性能好，药物稳定性及生物利用度均优于无包衣颗粒剂。经薄膜包衣后的颗粒剂均匀无糖，崩解快，易吸收，且服药体积小，患者乐于接受。如丙烯酸树脂Ⅳ用于板蓝根颗粒剂的

包衣，效果令人满意。味苦难以吞服的颗粒剂，包衣时添加少许矫味剂，效果更佳。包衣后的颗粒剂也可装在胶囊中使用。

（三）颗粒剂制备中常见质量问题及解决方法

1. 颗粒粒度不合格　产生的主要原因：①制软材时润湿剂或黏合剂的用量不当造成颗粒偏细或偏粗；②挤压制粒过程中因筛网被加压，容易造成筛网丝移动甚至破裂而改变颗粒的粒径等。

解决方法：①改变黏合剂或润湿剂的用量或浓度；②生产时应注意及时检查或更换筛网；③改进制粒方法如改挤压制粒为沸腾制粒，则制得的颗粒的均匀性大大提高。

2. 颗粒过松或过硬　产生的主要原因：①药料与辅料混合搅拌的时间越长，软材越黏，制得的干颗粒越硬；②混合时润湿剂和黏合剂的用量和浓度选择不当，易造成颗粒黏性不够或黏性太强；③干燥时间控制不当，水分偏小，颗粒黏性差而过松；④干燥速度过快，颗粒的表面干燥过快，易结成一层硬壳而影响内部水分的蒸发，且颗粒中的糖粉遇高温时熔化，使颗粒变得坚硬。

解决方法：①改变黏合剂或润湿剂的品种和用量；②控制好搅拌时间，在制软材时延长搅拌时间（增加颗粒黏性）或缩短搅拌时间（降低颗粒黏性）；③控制干燥速度，干燥温度应逐渐上升为佳；④控制好干燥时间，干燥过程中按要求进行颗粒水分测定，以颗粒含水量控制干燥程度。

3. 颗粒水分不合格　产生的主要原因：由于干燥时间控制不当、干燥方法选用不妥等。

解决方法：根据药物的性质，适当延长或缩短干燥时间；改进干燥方法如采用沸腾干燥，控制出料时颗粒的水分。

4. 颗粒含量均匀度不合格　产生的主要原因：颗粒含量均匀度不合格直接导致颗粒剂剂量不准确。

解决方法：改进物料的混合方法，如运用等量递增法混合；或延长混合搅拌的时间等。

三、颗粒剂的质量评价

颗粒剂的质量除另有规定外，颗粒剂应进行以下相应检查。

（一）粒度

除另有规定外，按照《中国药典》（2010年版）一部附录粒度测定法双筛分法检查，不能通过一号筛与能通过五号筛的总和，不得超过15%。

（二）水分

按照《中国药典》（2010年版）一部附录水分测定法测定，除另有规定外，不得超过6.0%。

（三）溶化性

取供试品10 g，加热水200 mL，搅拌5 min，立即观察，可溶颗粒应全部溶化，允许有轻微混浊；混悬颗粒应能混悬均匀。泡腾颗粒剂遇水应迅速产生气体而呈泡腾状态，5 min内颗粒均应完全分散或溶解在水中。颗粒剂均不得有焦屑等异物。

（四）装量差异

单剂量包装的颗粒剂，按照《中国药典》（2010 年版）一部附录中的方法检查，应符合规定，如表 11－2 所示。

表 11－2　颗粒剂装量差异限度

标示装量	装量差异限度
1 g 及 1 g 以下	±10%
1 g 以上至 1.5 g	±8%
1.5 g 以上至 6 g	±7%
6 g 以上	±5%

（五）装量

多剂量包装的颗粒剂，按照《中国药典》（2010 年版）一部附录最低装量检查法检查，应符合规定。

（六）微生物限度

按照《中国药典》（2010 年版）一部附录微生物限度检查法检查，应符合规定。

四、典型颗粒剂举例

例 1　板蓝根颗粒剂

【处方】 板蓝根 1 400 g、糖粉适量、糊精适量。

【制法】 取板蓝根，加水煎煮 2 次，第一次 2 h，第二次 1 h，煎液滤过，滤液合并，浓缩至相对密度为 1.20（50 ℃），加乙醇使含醇量达 60%，静置使沉淀，取上清液，回收乙醇并浓缩至适量，加入适量的糖粉和糊精，制成颗粒，干燥，制成 1 000 g；或取稠膏加入适量的糊精和甜味剂，制成颗粒，干燥，制成 600 g（无糖型），即得。

【功能与主治】 清热解毒，凉血利咽。用于肺胃热盛所致的咽喉肿痛、口咽干燥、腮部肿胀；急性扁桃体炎、腮腺炎见上述证候者。

【处方分析】 板蓝根为药物，糖粉和糊精为辅料。

【制备操作要点】 ①醇沉时注意控制浸出液的含醇量达 60%；②糖粉与可溶性糊精按一定比例混合均匀，糖粉和糊精的总用量一般不超过稠膏量的 5 倍。

例 2　新雪颗粒剂

【处方】 磁石 516 g、石膏 258 g、滑石 258 g、南寒水石 258 g、硝石 516 g、芒硝 516 g、栀子 132 g、竹心 1 320 g、广升麻 258 g、穿心莲 1 320 g、珍珠层粉 54 g、沉香 78 g、人工牛黄 54 g、冰片 13.8 g。

【制法】 以上 14 味，人工牛黄研成细粉，取穿心莲中的叶 60 g，粉碎成细粉；磁石、石膏、南寒水石、滑石加水煎煮二次，每次 3 h，滤过，滤液合并，加入剩余的穿心莲、竹心、栀子、沉香（单包）及广升麻（单包），加水煎煮二次，第一次 3 h，第二次 2 h，滤过，滤液合并，滤液浓缩至稠膏，加入芒硝和硝石，加热混匀；取适量广升麻和沉香的药渣，在 100 ℃以下干燥，粉碎成细粉。取上述稠膏，加入穿心莲细粉、珍珠层粉、人工牛黄细粉、适量淀粉及广升麻和沉香的药渣细粉，混匀，制成颗粒，干燥，用适量红氧化

铁上色或上色后包薄膜衣；用适量乙醇溶解冰片，喷入颗粒中，制成 1 000 袋（瓶），即得。

【功能与主治】 清热解毒。用于外感热病、热毒壅盛证，症见高热、烦躁；扁桃体炎、上呼吸道感染、气管炎、感冒见上述证候者。

【处方分析】 处方中各药材均为药物。制备过程中可加入淀粉作填充剂和崩解剂，红氧化铁为着色剂和包衣材料。

【制备操作要点】 ①煎煮时，沉香、广升麻两味药应分别单包后再与其他药物共煎，便于与其他药材的药渣分离，继续利用这两味药煎煮后的药渣进行干燥、粉碎。②冰片量少，用适量乙醇溶解后，可用雾化器均匀地喷洒在干燥的颗粒上，混合后置密闭容器内放置一定时间，使其渗入颗粒内部，达到混匀目的。

任务三 胶囊剂制备技术

一、基础知识

（一）胶囊剂的含义与特点

1. 含义 系指将饮片用适宜方法加工后，加入适宜辅料填充于空心胶囊或密封于软质囊材中的制剂。主要供口服。

2. 特点 胶囊剂与其他中药剂型相比具有以下优点：

（1）外观光洁、美观，着色后便于识别，还可以掩盖药物不适的臭味和苦味。

（2）胶囊剂制备时一般不需添加黏合剂，其内容物因结合力相对较小，所以在胃液中崩解快，易吸收，显效快于片剂、丸剂，其生物利用度较高。

（3）可将药物制成缓释、控释、长效、肠溶等多种类型的胶囊剂，发挥其定时定位释放药物的作用。

（4）对光和热等敏感的药物可装入不透光的胶囊中，以保护药物免受湿气和空气中氧、光线的作用，从而提高药物的稳定性。

（5）液体药物和含油量高的药物，如牡荆油、亚油酸等不宜制成片剂、丸剂，但可制成软胶囊剂应用，从而弥补其他固体剂型的不足。

胶囊剂也存在缺点，如药物水溶液或稀醇溶液能使胶囊壳溶解而不宜制成胶囊剂；易风化或潮解、过酸或过碱的药物也不宜制成胶囊剂；易溶性的刺激性药物也不宜制成胶囊剂。

（二）胶囊剂的分类

胶囊剂可分为硬胶囊剂、软胶囊剂（胶丸）和肠溶胶囊剂。

1. 硬胶囊剂 系指将提取物、提取物加饮片细粉或饮片细粉或与适宜辅料制成的均匀粉末、细小颗粒、小丸、半固体或液体等，填充于空心胶囊中的胶囊剂。

硬胶囊剂除一般硬胶囊口服外，还有速溶胶囊、冷冻干燥胶囊、磁性胶囊、双室胶囊、缓释胶囊、植入胶囊、气雾胶囊、泡腾胶囊及微型胶囊等特殊品种，供临床使用。

2. 软胶囊剂 指将提取物、液体药物或与适宜辅料混匀后用滴制法或压制法密封于

软质囊材中的胶囊剂。软胶囊除口服外，也有某些特殊的品种，如速效胶囊、骨架胶囊、缓释胶囊、包衣胶囊、直肠胶囊、阴道胶囊等供使用。

3. 肠溶胶囊剂　系指不溶于胃液，但能在肠液中崩解或释放的胶囊剂。其所采用的胶囊壳是经药用高分子处理或用其他适宜方法加工制成。

知识链接：缓释胶囊

缓释胶囊系用适宜的制剂技术制成控制药物溶出度的硬胶囊和软胶囊剂。主要是采用具有缓释作用的药物颗粒、小丸或小片填入空胶囊中制成。通常是将药物包藏于溶蚀性或亲水性胶体骨架中。溶蚀性骨架制剂是指以脂肪类、蜡类等物质为基质，药物分散其中，在消化道被消化液逐渐溶蚀释放的药物制剂。脂肪、蜡类等物质在此称为阻滞剂或溶蚀性骨架。常用的阻滞剂或溶蚀性骨架物质有硬脂酸、氢化植物油、单（双）硬脂酸酯、蜂蜡、硬脂酸丁酯、单硬脂酸甘油酯等，都是一些疏水性物质，而且在水中极难溶解。将药物加热混悬于或溶于这些基质中，冷却凝固后粉碎成粉末或小粒，装入胶囊中；或将一部分药物用阻滞剂（如硬脂酸、蜂蜡等）制成颗粒，另一部分制成普通颗粒，两者按一定比例混合均匀填装于胶囊中；或用硬脂酸作阻滞剂制粒，一半包肠溶衣，混匀装于胶囊中；也有将药物制成包衣缓释小片，将需包衣的小片分成3～4批，包衣厚度各有不同，其中一批不包衣作为速释部分，第二批包薄衣，第三批包厚衣，然后混合均匀，根据实际需要填充于空胶囊中，制成缓释胶囊剂。

（三）胶囊剂的质量要求

胶囊剂在生产与贮藏期间应符合下列有关规定：

（1）饮片应按各品种项下规定的方法制成填充物料，其不得引起囊壳变质。

（2）小剂量药物应用适宜的稀释剂稀释，并混合均匀。

（3）胶囊剂应整洁，不得有黏结、变形、渗漏或囊壳破裂现象，并应无异臭。

（4）除另有规定外，胶囊剂应密封贮存。

（四）胶囊剂辅料与附加剂

1. 囊材的组成　胶囊剂的囊材主要由明胶及附加剂组成。

（1）明胶：是空胶囊的主要成囊材料，是由骨、皮水解而制得的，因水解的方法不同，明胶分A型明胶（用酸法工艺制备而得，等电点为pH值为7～9）和B型明胶（用碱法工艺制备而得，等电点为pH值为4.7～5.2）。以骨骼为原料制得的骨明胶，质地坚硬、性脆且透明度较差；以猪皮为原料制得的皮明胶富有可塑性，透明度亦好。为兼顾囊壳的强度和塑性，两者混合使用，制得的胶囊壳质量较为理想。明胶应符合《中国药典》规定，具有一定的黏度、胶冻力、pH值等性质。

近年来也有应用甲基纤维素、海藻酸钙（或钠盐）、聚乙烯醇、变性明胶及其他高分子材料为原料，以改变胶囊剂溶解度或产生肠溶性。

（2）附加剂：①增塑剂：可加入甘油、山梨醇、羧甲基纤维素钠（CMC－Na）、羟丙基纤维素（HPC）、油酸酰胺磺酸钠等，增加空胶囊的韧性与可塑性。②遮光剂：对光敏感的药物可加遮光剂二氧化钛（2%～3%）制成不透光的空胶囊。③防腐剂：为了防止胶液在制备过程中细菌的繁殖和胶囊在贮存中发生霉变，可加入羟苯酯类等防腐剂。④着色剂：加入适量的食用色素，使产品具有美观、便于识别、保护光敏性药物、提高患者用药依从性等作用。⑤胶冻剂：常用琼脂等减小明胶液的流动性，增加胶冻力。⑥矫味剂：常

用的为芳香矫味剂如0.1%乙基香草醛和不超过2%的香精油。⑦其他：硅油可改善胶囊壳的机械强度、抗湿性，并具有抗霉作用；少量十二烷基硫酸钠可增加空胶囊的光泽。

软胶囊壳与硬胶囊壳的组成相似，主要含明胶、增塑剂、防腐剂、遮光剂和色素等成分。软胶囊壳的硬度与干明胶、增塑剂（甘油、山梨醇或两者的混合物）和水的重量比有关，增塑剂用量过高则囊壁过软，增塑剂用量过低则囊壁过硬。干明胶∶甘油∶水以1∶(0.4～0.6)∶1为宜。

2. 囊心物　普通硬胶囊的囊心物除主药成分外，常用辅料有稀释剂、吸收剂、润滑剂、助流剂等。

(1) 稀释剂：其作用是稀释药物，扩充药物体积以适应胶囊的大小规格及临床用药的要求，主要用于剂量小的药物，可选用淀粉、微晶纤维素、乳糖、氧化镁等。

(2) 吸收剂：其作用是吸收液体成分，以利于胶囊的填充，主要用于含有液体组分的胶囊剂，可选用磷酸氢钙、硫酸钙、碳酸钙、碳酸镁、氧化镁等。

(3) 润滑剂和助流剂：作用是增加粉体的流动性，减少分层，保证药物快速而精确地流入空囊壳内。润滑剂可选用硬脂酸镁、滑石粉等，助流剂可选用微粉硅胶等。

(4) 软胶囊的囊心物：包括各种油类或对明胶无溶解作用的液态药物、半固态药物、溶液或混悬液、乳浊液等。①溶剂：通常用植物油作药物溶剂。此外在填充液态药物时，应避免使用pH值小于2.5或大于7.5的液体，因为酸性液体在贮存中易使明胶水解而泄漏药液，碱性药液能使明胶变性而影响胶皮的溶解度，可根据药物性质选择适宜的缓冲液为溶剂。②混悬介质：混悬液的分散介质常用植物油或PEG-400，还应加入助悬剂。③其他附加剂：有抗氧剂、表面活性剂等，可提高软胶囊的稳定性与生物利用度。

二、胶囊剂的制备工艺流程和方法

(一) 硬胶囊的制备工艺流程和方法

1. 制备工艺流程　硬胶囊剂制备工艺流程为：制空胶囊──→药物填充──→封口──→质量检查──→包装。

2. 制备方法

(1) 空胶囊的制备：一般经溶胶、蘸胶、干燥、脱模、截割、套合等工序制成。操作环境温度应为10～25℃，相对湿度为35%～45%，因此应有恒温恒湿空调设备。现有专门厂家生产空胶囊，药厂可直接从生产厂家购买空胶囊。

知识链接：空胶囊的规格与品种

空胶囊的规格由大到小分别为000、00、0、1、2、3、4、5号8种。其容积(mL±10%)分别为1.42、0.95、0.67、0.48、0.37、0.27、0.20、0.13。号数越大，容积越小。中药硬胶囊常用的规格是0、1、2、3号4种；品种有透明、不透明及半透明3种，除透明外，其颜色各种各样，上下两节可为同色或异色。

近年国际市场上，一种短粗近似球形的安全型胶囊（锁口胶囊）被采用，其特点是当囊体、囊帽锁紧后，不经破坏很难把胶囊打开，可有效防止胶囊中的充填物被人替换。

由于药物填充多用容积分剂量，而药物的密度、晶型、细度以及剂量不同，所占容积也不同，故应按药物剂量所占容积来选用最小空胶囊。一般多凭经验或试装后选用适当规

格。

(2) 药物填充：

1) 药物的处理：硬胶囊中填充的药物多为细粉或制成颗粒。通常化学药品经粉碎、混合、过筛等操作制成均匀干燥的散剂后即可用于填充。而中药一般需按处方中药物性质、用药剂量及治疗需要进行适当处理。

处方中贵重药物及剂量不大的药物可直接粉碎成细粉，经过筛混合均匀后填充；处方中剂量较大的药物，可将部分易于粉碎者粉碎成细粉，其余药物经适当提取后浓缩成稠膏，再与上述药粉混合均匀，干燥、研细、过筛或制成颗粒混匀后填充。将处方中全部药物提取，浓缩成稠膏，加适量的吸收剂，搓匀、干燥、粉碎、过筛、混匀后填充；已明确有效成分的药物可用适当方法提取其有效成分，干燥、粉碎、过筛、混匀后填充。

小剂量药物，尤其是麻醉、毒性药品，应先用适量的稀释剂如乳糖、淀粉等稀释，混合后再进行填充；易引湿或共溶的药物，可视情况分别加入适量的稀释剂如氧化镁，混匀后填充，但不宜久贮；疏松药物小量配制时，可加适量乙醇或液状石蜡混合均匀后填充；液体药物常用弹性较大的硬胶囊填充，填入的液体必须对明胶不溶，并加入适当稀释剂或吸收剂混匀后填充；中药浸膏粉末应保持干燥，添加适当辅料混匀后才能装入胶囊，否则易使胶囊软化；挥发油装入胶囊前，应先用固体吸收剂如碳酸钙、轻质氧化镁等吸收，若为中药复方制剂可用处方中粉性较强的药物细粉作吸收剂。

2) 硬胶囊填充方法：分手工填充法和机械填充法。手工填充法效率低，重量差异大。生产中一般用机械填充。

手工填充法：适宜少量操作，手工装填胶囊时应注意清洁卫生，操作前必须洗手并带上手套或指套。为提高填充的速度，可用有机玻璃制成胶囊分装器进行，如图 11－7 所示。面板上按所用胶囊的大小穿上比胶囊稍大一些的圆孔，孔数按需而定。使用时，可将两侧的插销向槽内移动使面板与底板保持适当的间距，然后将下节囊身插入面板模孔，胶囊口与面板模孔平齐。装上药粉，把药粉扫入胶囊，将分装器左右摇摆振荡，待药粉填满胶囊后，扫出多余的药粉，再将两侧的插销向槽外移，使面板落在底板上，底板即把胶囊顶出，套上上节囊帽，最后把装好的胶囊倒在筛里，筛出多余的药粉即可。欲使上下节胶囊紧密封固，可在胶囊口上涂一层阿拉伯胶浆或蘸少许 40% 的乙醇。填充好的胶囊可用

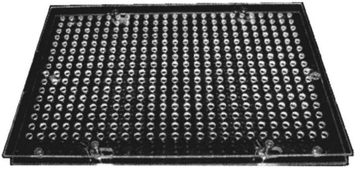


图 11－7　胶囊分装器

洁净的纱布包起，用手轻轻搓滚以拭去胶囊外面黏附的药粉。胶囊外壳可用喷有少量液状石蜡的纱布滚搓，使之光亮，最后置干燥容器中贮存。

机械填充法：大量生产时，一般采用半自动型胶囊填充机如图 11－8 所示，或全自动型胶囊填充机如图 11－9 所示。

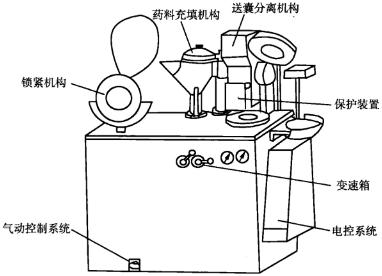


图 11－8 半自动型胶囊填充机

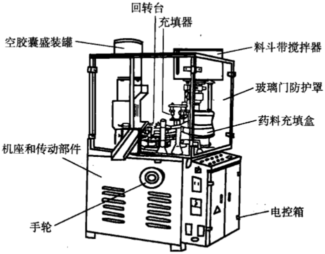


图 11－9 全自动型胶囊填充机

硬胶囊剂填充机的型号可归纳为 4 种类型，如图 11－10 所示：（a）型由螺旋钻压进物料；（b）型用柱塞上下往复运动压进物料；（c）型自由流入物料；（d）型在填充管内，

先将药物压成单剂量，再填充于胶囊中。应根据物料性质选用胶囊剂填充机，（a）、（b）型填充机对物料要求不高，只要物料不易分层即可；（c）型填充机要求物料流动性好、不易分层，常需制粒才能达到；（d）型适用于流动性差，但混合均匀的物料，如针状结晶、吸湿性药物。生产企业可按药物的流动性、吸湿性、物料状态（粉状或颗粒状、固态或液态）选择填充方式和机型，保证产品质量符合要求。

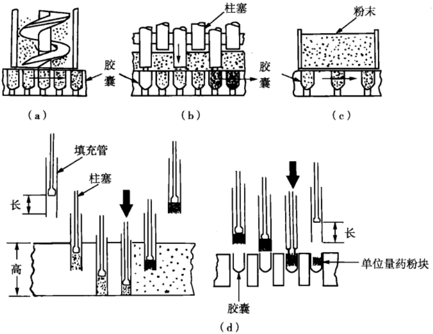


图 11－10　硬胶囊剂填充机的类型

各种胶囊填充机工作原理类似，工艺流程一般可分为以下几个步骤：空胶囊供给、排列、校准方向、分离、剔除不合格胶囊、填充、套合、成品排出等工序，如图 11－11 所示。

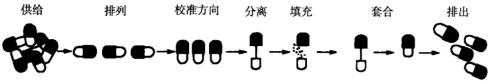


图 11－11　胶囊填充机工艺流程

硬胶囊剂在药物填充时应注意小量损失而造成最后一个胶囊的含量不足，故在药物处理准备时应按实际需要量适当增加几个胶囊的分量，待全部填充后将多余部分弃去。但麻醉、毒性药品不能按此处理。

（3）封口与抛光：空胶囊的囊身与囊帽套合方式有平口和锁口两种。生产中一般使用

平口空胶囊。药物填充后，为了防止泄漏，封口是一道重要工序。封口材料常用与制备空胶囊时相同浓度的明胶液，保持胶液在 50 ℃，将封腰轮部分浸在胶液中，旋转时带上定量胶液，于囊帽与囊身套合处封上一圈胶液，烘干即得。此种带状封口可使胶囊增加强度。也有用超声波对胶囊封口。此外还有采用锁口型空胶囊，药物填充后，囊身囊帽套上即咬合封口，药物不易泄漏，空气也不易在缝间流通，故不需另封口。

填充后的胶囊必要时需清洁处理，清除附着在胶囊壳外的粉末，即抛光。胶囊剂的抛光可采用帆布抛光机或胶囊打光机，喷洒适量液状石蜡，滚搓后使胶囊光亮。

3. 制备中常见质量问题与解决方法

（1）装量差异：定量装置是硬胶囊剂填充设备的关键部位，粉粒的性质是影响装量差异的关键因素。保证药粉在料斗中保持一定的高度并具有良好的流动性，药粉应有一定的可压缩性，不同粉粒的密度相似性是控制装量差异的关键。生产时操作者需密切关注设备运转状态，保证料斗中的刮板、耙料器及刮粉器的运转正常，并及时向料斗添加物料。发现装量差异临近允许的范围时应及时调整，必要时停机检查。

（2）变形与粘连：胶囊剂的囊壳本身具有一定的吸湿性，生产环境的湿度过大，或温度过高，易导致囊壳变软、变形甚至粘连而影响正常生产。故空囊壳需密封、防潮保存，生产时需监控温度和湿度。

（3）破裂与泄漏：胶囊剂的囊壳在干燥、低温条件下具有脆性，易发生破裂与泄漏现象，生产中称为漏粉或漏油。为提高囊壳质量，改善其对湿度、温度的耐受性，生产囊壳时即考虑加入甘油等增塑剂。但填充过程中，合盖阶段设备运转失常也会导致泄漏，需要调试设备解决。

（二）软胶囊剂制备方法

常用压制法和滴制法制备软胶囊。

1. 压制法　压制法是将胶液制成厚薄均匀的胶片，再将药液置于两个胶片之间，用钢板模或旋转模压制成软胶囊的一种方法。目前生产上主要采用旋转模压法，其制囊机及模压过程参见图 11－12，模具的形状可为椭圆形、球形或其他形状。

旋转模压法常采用自动旋转压囊机，药液（油）由贮液槽经导管流入楔形注入器，软胶片由两侧送料轴自相反方向传送过来，相对地进入两个轮状模子的夹缝处，此时药液借填充泵的推动，定量地落入两胶片之间，由于旋转的轮模连续转动，将胶片与药液压入两模的凹槽中，使胶片呈两个球形，将药液包裹成一个球形囊状物，剩余的胶片被切断分离。该机产量大、计量准确、物料消耗小，并能减少污染。

2. 滴制法　是将明胶溶液与油状药物通过滴丸机的喷头使夹层内的两种液体以不同速度喷出，使定量的外层胶液将定量的内层油状药液包裹后，滴入与胶液不相混溶的冷却液中，由于表面张力作用使之形成球形，并逐渐冷却、凝固成软胶囊，如图 11－13 所示。

滴制法制备软胶囊剂的工艺流程：配制胶液＋药液的提取或炼制──→制胶丸──→整丸与干燥──→检查与包装。

滴制中，胶液和药液的温度、滴头的大小、滴制速度、冷却液的温度等因素均会影响软胶囊的质量，应通过试验考查筛选适宜的工艺条件。本法生产的软胶囊是无缝的，所以又常称为无缝胶丸。无缝胶丸装量差异较小，成品率高，产量高，成本低。

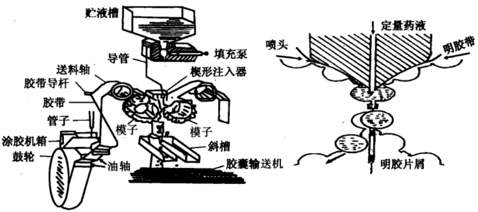


图 11－12　自动旋转压囊机旋转压囊过程

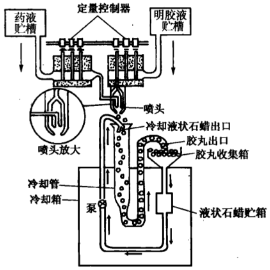


图 11－13　滴制法制备软胶囊过程

（三）肠溶胶囊制备方法

一般将明胶或海藻酸钠先制成空胶囊，再涂上肠溶材料如醋酸纤维素酞酸酯（CAP）等，也可把溶解好的肠溶高分子材料直接加入明胶液中，然后加工成肠溶性空胶囊。如用聚乙烯吡咯烷酮（PVP）作底衣层，然后用蜂蜡等作外层包衣，其肠溶性较为稳定，可改善 CAP 包衣后“脱壳”的缺点。此外，也可用海藻酸钠代替明胶作囊材，以氧化钙（饱和水溶液）与海藻酸钠反应，所生成的海藻酸钙也具有肠溶性质。

三、胶囊剂的质量评价及包装与贮存

（一）质量评价

按照《中国药典》（2010 年版）一部附录的制剂通则规定，胶囊剂应做以下质量检

查：

1. 外观　胶囊剂应整洁，不得有黏结、变形、渗漏或囊壳破裂现象，并应无异臭。

2. 水分　取供试品内容物，按照《中国药典》（2010 年版）一部（附录Ⅸ H）水分测定法测定，除另有规定外，水分不得超过 9.0%。硬胶囊内容物为液体或半固体者不检查水分。

3. 装量差异　按照《中国药典》（2010 年版）一部附录规定，中药胶囊剂的装量差异应符合以下要求：除另有规定外，取供试品 10 粒，分别精密称定重量，倾出内容物（不得损失囊壳），硬胶囊囊壳用小刷或其他适宜的用具拭净；软胶囊或内容物为半固体或液体的硬胶囊囊壳用乙醚等易挥发性溶剂洗净，置通风处使溶剂挥尽，再分别精密称定囊壳重量，求出每粒内容物的装量。每粒装量与标示装量相比较（无标示装量的胶囊剂，与平均装量比较），装量差异限度应在标示装量（或平均装量）的±10%以内，超出装量差异限度的不得多于 2 粒，并不得有 1 粒超出限度 1 倍。

4. 崩解时限　按照《中国药典》（2010 年版）（附录ⅫA）崩解时限检查法检查，除另有规定外，硬胶囊应在 30 min 内全部崩解；软胶囊应在 1 h 内全部崩解，软胶囊可改在人工胃液中进行检查；肠溶液囊在盐酸溶液（9→1 000）中检查 2 h，每粒的囊壳均不得有裂缝或崩解现象，再按同法在人工肠液中进行检查，1 h 内应全部崩解。如有 1 粒不能完全崩解，应另取 6 粒复试，均应符合规定。如有部分颗粒状物不能通过筛网，但已软化无硬心者，可作符合规定论。

凡规定检查溶出度或释放度的胶囊剂，不再进行崩解时限检查。

5. 微生物限度　按照《中国药典》（2010 年版）一部附录中微生物限度检查法检查，应符合规定。

（二）包装与贮存

胶囊剂经检查合格后，应妥善包装，使胶囊在运输、贮藏过程中以免受潮、破碎或变质。

胶囊剂易受温度与湿度的影响，通常采用玻璃瓶、塑料瓶和铝塑水泡式包装。外包装多用聚乙烯防潮袋外加纸板或金属罐。用玻璃瓶和塑料瓶包装时，可在瓶内加放一小袋烘干的硅胶作吸收剂。

胶囊剂应在密闭阴凉干燥处贮存，但不宜过分干燥，以免胶囊中的水分过少而易脆裂，温度不宜超过 25 ℃，相对湿度不宜超过 45%。

四、典型胶囊剂举例

例 1　安神胶囊

【处方】 酸枣仁（炒）40 g、川芎 47 g、知母 112 g、麦冬 92 g、制何首乌 32 g、五味子 97 g、丹参 130 g、茯苓 97 g。

【制法】 以上 8 味，酸枣仁、五味子粉碎成细粉；其余川芎等 6 味，加水煎煮两次，第一次 3 h，第二次 2 h，合并煎液，滤过，滤液浓缩成膏，低温干燥，粉碎，与上述粉末混匀，制成颗粒，装人胶囊，制成 1 000 粒，即得。

【功能与主治】 补血滋阴，养心安神。用于阴血不足，失眠多梦，心悸不宁，五心烦热，盗汗耳鸣。

【制备操作要点】 ①方中酸枣仁、五味子在煎煮时易形成糊状，有效成分易散失，而且水提难以将五味子醇及酸枣仁苷等成分提取，故应粉碎。②川芎等6味水煎液的浓缩浸膏不易干燥，应低温干燥并粉碎。③药材细粉与浸膏粉混合均匀制颗粒，提高流动性，以保证装量差异合格。④药物应在21～23 ℃，相对湿度在30%～55%的环境下填充，以保证胶囊壳含水量不会发生大的变化。

例2　元胡止痛软胶囊

【处方】 醋延胡索1 333 g、白芷667 g。

【制法】 以上2味，粉碎成粗粉，用80%乙醇浸泡12 h，加热回流提取二次，每次2 h，滤过，合并滤液，滤液回收乙醇并减压浓缩至相对密度为1.30～1.32（80 ℃）的稠膏，与适量含2%蜂蜡的大豆油及适量聚山梨酯-80、山梨酸钾，混匀，过筛，压制成软胶囊1 000粒，即得。

【功能与主治】 理气，活血，止痛。用于气滞血瘀的胃痛、胁痛、头痛及痛经等。

【处方分析】 ①醋延胡索与白芷为药物；②聚山梨酯-80为亲水性的表面活性剂，作润湿剂之用，山梨酸钾作防腐剂用。

【制备操作要点】 ①本品采用大豆油为有效成分的分散介质，加入2%蜂蜡的作用是有利于药材的稠膏均匀分散于大豆油。②注意干燥的时间、温度、湿度，防止明胶老化。

知识拓展：单味中药配方颗粒

单味中药配方颗粒是用符合炮制规范的传统中药饮片作为原料，经现代制药技术提取、浓缩、分离、干燥、制粒、包装精制而成的纯中药产品系列。它保证了原中药饮片的全部特征，能够满足医师进行辨证论治，随证加减，药性强、药效高，同时又具有不需要煎煮、直接冲服、服用量少、作用迅速、成分完全、疗效确切、安全卫生、携带保存方便、易于调制和适合工业化生产等许多优点，具有很好的应用前景。

思考题

1. 散剂有何特点？哪些药物不宜制成散剂？
2. 颗粒剂与其他固体制剂相比有哪些特点？
3. 颗粒剂的质量检查项目有哪些？
4. 什么是挤压制粒、流化制粒、喷雾制粒、高速搅拌制粒？各有何特点？哪些物料适合干法制粒？
5. 供填充硬胶囊的药物应处理成哪几种类型？
6. 硬胶囊剂的制备与散剂、颗粒剂的制备工艺有哪些相同之处？

（杨红宁）

项目十二　片剂制备技术

教学目标

1. 能力目标：

熟练掌握湿法制粒压片和包糖衣的操作；会检查片剂的质量、分析片剂处方中各辅料的作用，能对片剂制备中出现的质量问题进行分析。

2. 知识目标：

能掌握片剂的含义、特点、分类，湿法制粒压片的工艺流程及片剂的质量检查方法；熟悉片剂辅料的类型、作用及适用范围，干法制粒压片和粉末直接压片的特点，压片时可能发生的问题及其原因和解决方法，片剂包糖衣、薄膜衣常用包衣物料及包衣方法；了解压片机械的工作原理及特点，常用的包衣方法及包衣设备，片剂的包装与贮存。

任务一　基础知识

一、片剂的含义与特点

（一）片剂的含义

片剂系指提取物、提取物加饮片细粉或饮片细粉与适宜辅料混匀压制，或用其他适宜方法制成的圆片状或异形片状（如椭圆形、三角形、棱形、动物模型等）的制剂，其中圆片状为最多。中药片剂有浸膏片、半浸膏片和全粉片等。

片剂是在散剂和丸剂使用基础上发展起来的，始创于 19 世纪 40 年代，到 19 世纪末随着压片机械的出现和不断改进，片剂的生产和应用得到了迅速的发展。近十几年来，随着科学技术的进步，片剂生产技术、机械设备和质量控制等方面均有了较大的发展，同时新工艺、新辅料的研究开发，对改善生产条件、提高片剂质量和生物利用度等均起到了重要的推动作用。中药片剂的研究和生产始于 20 世纪 50 年代，随着中药化学、药理、制剂与临床几方面的综合研究，中药片剂的品种、数量不断增加，工艺技术日益改进，片剂的质量逐渐提高，目前片剂已成为临床常用的中药剂型之一。

（二）片剂的特点

1. 主要优点　①剂量准确，含量均匀，以片数作为剂量单位；②化学稳定性好，片剂为干燥、致密固体，受外界空气、光线、水分等因素的影响较少，某些易氧化变质或潮

解的药物可通过包衣加以保护；③生产的机械化、自动化程度高，产量大，成本低，卫生条件容易控制；④服用、携带、运输和贮存均较方便；⑤可制成不同类型的片剂满足医疗、预防用药的不同需求。

2. 主要缺点 ①婴幼儿及昏迷患者不易吞服；②制备时加入的辅料有时影响药物的溶出和生物利用度，制备或贮藏不当亦会影响片剂的崩解和吸收；③如含有挥发性成分，久贮含量会有所下降，某些中药片剂易引湿受潮。

二、片剂的分类

片剂按用途与制法不同常分为以下几类：

(一) 按用途分类

1. 口服片剂 口服片剂系指供口服，在胃肠道内崩解、吸收而发挥疗效的片剂，是应用最广泛的一类。

(1) 普通压制片（素片）：指药物与辅料混合，经压制而成的片剂。一般不包衣的片剂多属此类，应用广泛，如伤痛宁片、葛根芩连片等。

(2) 包衣片：指在片心外包有衣膜的片剂，如复方穿心莲片、丹参片等。

(3) 多层片：指由两层或数层（组分、配方或色泽不同）组成的片剂。这类片剂有两种，一种分上下两层或多层；另一种是由片心向外分为多层。其目的是改善片剂的外观，或避免复方制剂中不同药物之间的配伍变化，或调节作用时间。

(4) 咀嚼片：指在口腔中咀嚼后吞服的片剂。常加入蔗糖、薄荷、食用香料等以调整口味，适合于小儿服用，如儿童钙片。

(5) 泡腾片：指含有泡腾崩解剂的片剂。泡腾片遇水可产生二氧化碳气体而使片剂快速崩解，特别适用于儿童、老年人及吞服药片有困难的患者，如大山楂泡腾片等。

(6) 分散片：指遇水能迅速崩解并均匀分散的片剂。加水中分散后饮用，也可咀嚼或含服。具有服用方便、吸收快、生物利用度高和不良反应少等优点。

(7) 缓（控）释片：指在水中或规定的释放介质中缓慢地非恒速释放或恒速释放药物的片剂，具有服药次数少、治疗作用时间长等特点。

2. 口腔用片剂

(1) 口含片：指含在口腔中，药物缓缓溶解产生较持久局部作用的片剂。常用于治疗口腔及咽喉疾病，如复方草珊瑚含片、西瓜霜润喉片等。

(2) 舌下片：指将片剂置于舌下能迅速溶解，药物通过舌下黏膜吸收后发挥速效作用的压制片。其可避免药物的肝脏首过效应，也可防止胃肠液 pH 值及酶对药物的不良影响，作用迅速，适用于急症的治疗，如硝酸甘油片、喘息定片等。

(3) 口腔贴片：指将片剂贴于口腔黏膜或口腔内患处，经黏膜吸收后起局部或全身作用的片剂。其起全身作用时，吸收快，可避免肝脏的首过作用；用作局部治疗时，剂量小，副作用少，维持药效时间长，如冰硼贴片等。

3. 外用片剂

(1) 外用溶液片：指临用前加一定量的缓冲溶液或水溶解后，使成一定浓度的溶液，供外用的片剂。一般用于漱口、消毒、洗涤伤口等，如复方硼砂漱口片。

(2) 阴道用片与阴道泡腾片：指置于阴道内使用的片剂。主要起局部消炎、杀菌、杀

精子及收敛等作用。如鱼腥草素泡腾片等。

4. 其他片剂

(1) 植入片：指植入（埋入）体内，药物缓慢溶解并吸收的无菌片剂。

(2) 微囊片：指固体或液体药物利用微囊化工艺制成干燥的微囊，再经压制而成的片剂，如牡荆油微囊片、羚羊感冒微囊片等。

(二) 按制法分类

1. 全粉末片　指将处方中全部药材粉碎成适宜的细粉，加入适当的辅料制成的片剂，如三七片、止血定痛片等。

2. 半浸膏片　指将处方中部分药材的细粉与部分药材提取的稠浸膏混合，加入适宜辅料制成的片剂，如牛黄解毒片、小儿清热片等。

3. 全浸膏片　指将处方中全部药材用适宜的浸出溶剂和浸出方法提取制得清膏，加入适宜辅料制成的片剂，如三金片、万通炎康片等。

4. 提纯片　系指将处方中药材经过提取，得到单体或有效部位，以此提纯物细粉作为原料，加适宜的辅料制成的片剂，如七叶神安片、北豆根片等。

三、片剂的质量要求

片剂在生产与贮存期间应符合以下要求：

(1) 用于制片的药粉（膏）与辅料应混合均匀。含药量小的或含有毒性药物的片剂，应根据药物的性质用适宜的方法使药物分散均匀。

(2) 凡属挥发性或遇热不稳定的药物，在制片过程中应避免受热损失。

(3) 压片前的颗粒应控制水分，以适应制片工艺的需要，并防止片剂在贮存期间发霉、变质。

(4) 片剂根据需要，可加入甜味剂、芳香剂和着色剂等附加剂。

(5) 为增加稳定性、掩盖药物不良臭味和改善片剂外观等，可对制成的药片包糖衣或薄膜衣。对一些遇胃液易破坏、刺激胃黏膜或需要在肠道内释放的口服药物，制成片剂后可包肠溶衣。必要时薄膜包衣片剂应检查残留溶剂。

(6) 片剂外观应完整光洁，色泽均匀，有适宜的硬度，以免在包装、贮运过程中发生磨损或破碎。

(7) 除另有规定外，片剂应密封贮存。

四、片剂的辅料

片剂由药物和辅料组成。辅料指片剂内除药物以外的一切附加物料的总称，也称为赋形剂。不同辅料可提供不同功能，如稀释作用、黏合作用、吸附作用、崩解作用和润滑作用等，根据需要还可以加入矫味剂、着色剂等，以提高患者的顺应性。

辅料必须具有较高的化学稳定性，不与主药发生反应，不影响主药的疗效和含量测定，对人体无毒、无害、无不良反应。

辅料是制成质量优良的片剂不可缺少的辅助材料，如辅料能影响片剂的压缩成形性，从而影响片剂的硬度；可影响片剂的崩解性，从而影响药物的溶出性和生物利用度。因此，片剂处方设计时选择适宜的辅料，对片剂的生产工艺、产品质量有着至关重要的影

响。

(一) 填充剂

填充剂包括稀释剂和吸收剂，稀释剂主要作用是增加片剂的重量或体积，其加入不仅保证一定的体积大小，而且减少主药成分的剂量偏差，改善药物的压缩成形性等。凡主药剂量小于0.1 g，制片困难者；中药片剂中含浸膏量多，或浸膏黏性太大而制片困难者，均需加入稀释剂以利于制片。当原料药中含有较多挥发油、脂肪油或其他液体组分时，常使用吸收剂。常用的有以下几种，有些兼有黏合和崩解作用。

1. 淀粉　是最常用的片剂辅料，其中以玉米淀粉较为常用。淀粉为白色细腻的粉末，无臭、无味，性质稳定，与大多数药物不起作用，外观色泽好，价格便宜。不溶于冷水及醇中，但在水中加热到62～72 ℃可糊化，通常含水量在10%～14%之间。但淀粉的流动性和可压性较差，用做稀释剂时，使用量不宜太多，以免压成的药片松散，必要时与适量糊精、糖粉等合用，可增加其黏合性和片剂的硬度。

2. 糊精　是淀粉水解的中间产物，为白色或淡黄色细腻的粉末，微有异臭，不溶于乙醇，缓慢溶于冷水，能溶于沸水成黏胶状溶液，并呈弱酸性。

糊精常与淀粉混合使用作为片剂的填充剂，兼有黏合剂的作用。但糊精常影响药物的溶出度，干扰某些药物的含量测定，对主药含量小及颗粒坚硬的片剂影响较大，常与淀粉、糖粉以适宜比例混合使用，可有所改善。

3. 糖粉　是由结晶性蔗糖经低温干燥后粉碎成的粉末，白色、无臭、味甜，极易吸湿，溶于水，不溶于乙醇。

糖粉常与淀粉、糊精配合使用，具稀释、矫味和黏合作用，常用于口含片、咀嚼片及原料纤维性强或质地疏松的中药片制备。糖粉黏性较强，可减少片剂的松散现象，并能使片剂表面光洁，增加片剂的硬度。糖粉还具引湿性，用量过大会使制粒、压片困难，久贮使片剂硬度增加；酸性或强碱性药物能促使蔗糖转化，增加其引湿性，故不宜配伍使用。

4. 乳糖　是一种优良的片剂稀释剂，是从动物乳中提取制成的白色结晶性粉末，无臭、微甜，水中微溶，在乙醇中几乎不溶。无吸湿性，可压性较好，压成的药片光洁美观，不影响药物的溶出，对主药的含量测定影响较小，久贮不延长片剂的崩解时限，尤其适用于引湿性药物。乳糖性质稳定，可与大多数药物配伍而不起化学反应。由喷雾干燥法制得的乳糖为非结晶性、球形乳糖，其流动性、可压性良好，可供粉末直接压片。

5. 糖醇类　甘露醇和山梨醇为同分异构体，为白色、无臭、具有甜味的结晶性粉末或颗粒状。无引湿性，易溶于水，溶解时吸热而具有凉爽感，因此是咀嚼片、口含片的主要稀释剂和矫味剂。

6. 硫酸钙二水物　为白色粉末，不溶于水，无引湿性，对油类有极强的吸附能力，但对有机化合物无吸附作用。可与多种药物配伍，但不宜用糖浆作黏合剂制颗粒，以免压制的片剂日久会逐渐变硬。

7. 磷酸氢钙　为白色粉末或晶体，无臭、无味、微酸性，具有良好的稳定性和流动性。磷酸钙难溶于水，磷酸氢钙微溶于水，两者性状相似。磷酸氢钙与引湿性药物同用可减低引湿，为中药浸出物、油类及含液体成分浸膏的良好吸收剂。

8. 其他　氧化镁、碳酸钙、碳酸镁、氢氧化铝、活性炭等均可作为吸收剂，适用于含挥发油和脂肪油较多的中药制片。

（二）润湿剂和黏合剂

润湿剂是指本身无黏性，但能润湿并诱发药粉自身黏性的液体。适用于具有一定黏性的药料制粒压片。黏合剂指本身具有黏性，对无黏性或黏性不足的药物，能增加药粉间的黏合作用，使药粉聚结成颗粒的辅料。黏合剂有液态黏合剂，此类的黏合作用较大；也有固态的干燥黏合剂，往往兼有稀释剂的作用。黏合剂的用量要恰当，如果其黏性不足，用量太少，则压成的片剂疏松易碎；如果黏性过强或用量太多，则片剂过于坚硬，不易崩解。常用的润湿剂和黏合剂有以下几种：

1. 纯化水　适用于对水稳定的药物。凡药物本身具有一定黏性，如中药浸膏粉、半浸膏粉或胶质成分等，不必另加黏合剂，用水润湿即能黏结制粒，注意应使水分散均匀，以防结块，常以水喷雾润湿制粒。但用水作润湿剂时，因干燥温度较高，时间较长，不耐热、遇水易变质或易溶于水的药物不宜应用。处方中水溶性成分较多时可能出现发黏、结块、润湿不均匀、干燥后结块等现象，此时最好采用低浓度的淀粉浆或不同浓度的乙醇溶液代替，以克服上述不足。

2. 乙醇　凡药物遇水后黏性过强而不易制粒；或遇水受热易变质；或药物易溶于水难以制粒；或干燥后颗粒过硬，影响片剂质量者，均宜采用不同浓度的乙醇作为润湿剂。中药浸膏粉、半浸膏粉等制粒常采用乙醇作润湿剂，用大量淀粉、糊精或糖粉作稀释剂时也常用乙醇作润湿剂，常用浓度为30%～70%，乙醇浓度视药物和辅料的性质、气温高低而定，一般药物黏性愈强或气温愈高则乙醇浓度应愈高，反之浓度可稍低。用乙醇制粒时，应迅速搅拌，并立刻制粒，迅速干燥，以防乙醇挥发而使软材结团，湿粒变形结块。

3. 淀粉浆　是淀粉在水中受热后糊化而得，糊化温度为70～75℃，故也称淀粉糊，为最常用的黏合剂。使用浓度一般为8%～15%，最常用的浓度为10%。淀粉浆的优点是兼有润湿和黏合作用，适用于对湿热较稳定、药物本身又不太松散的品种，制出片剂崩解性好，对药物溶出影响小。

淀粉浆的制备方法主要有煮浆法和冲浆法2种：①煮浆法：是将淀粉混悬于全部量的冷水中，置夹层容器中加热并不断搅拌，直至糊化而得。此法所制得的浆中淀粉粒几乎都已糊化，故黏性较强。②冲浆法：是将淀粉混悬于少量（1～1.5倍）冷水中，再根据浓度要求冲入一定量的沸水，不断搅拌至成半透明糊状，即得。该法有一部分淀粉未能完全糊化，因此，黏性不如煮浆法制得的淀粉浆。

4. 糊精　为干燥黏合剂，也可配成10%糊精浆与10%淀粉浆合用。糊精浆黏性介于淀粉浆与糖浆之间，其主要是使粉粒表面黏合，黏性较小，故不适用于纤维性大及弹性强的中药制片。

5. 糖粉与糖浆　糖粉为一种干燥黏合剂，而糖浆为蔗糖的水溶液，其黏性随浓度不同而改变，适用于纤维性强、弹性大以及质地疏松的药物。不宜用于酸性或碱性较强的药物，以免产生转化糖而增加引湿性，不利制片。常用浓度为50%～70%，其浓度愈高制成的片剂硬度愈大，常与淀粉浆或胶浆混合使用。

6. 聚维酮（PVP）　PVP是化学合成的聚合物，根据聚合度不同，相对分子质量不同，黏度也不同，为无臭、无味、白色粉末，既可溶于水，也可溶于乙醇，故适用于水溶性或水不溶性物料及对水敏感的药物，还可用作直接压片的干黏合剂。常用于泡腾片、咀嚼片的制粒中。其缺点是吸湿性强。

7. 纤维素衍生物　甲基纤维素（MC）、羟丙基纤维素（HPC）、羟丙甲基纤维素（HPMC）、羧甲基纤维素钠（CMC－Na）、低取代羟丙基纤维素（L－HPC）、乙基纤维素（EC）等均可做黏合剂，其中EC、HPMC还常用作缓释制剂的包衣材料。

此外，微晶纤维素由于具有良好的可压性，兼具黏合、助流、崩解等作用，还可作为粉末直接压片的干燥黏合剂和良好的稀释剂。本品有吸湿性，故不适用于包衣片及某些对水敏感的药物，并应贮放于干燥处。

8. 其他　海藻酸钠、聚乙二醇及硅酸铝镁、明胶等，也可作为片剂的黏合剂。

（三）崩解剂

崩解剂是指加入片剂中能促使片剂在胃肠液中迅速崩解碎裂成细小粒子的辅料。片剂是经较高压力压制而成，因此空隙率小，结合力强，很难迅速溶解，而片剂的崩解则是药物溶解释放的第一步，为使片剂能迅速发挥药效，除需要药物缓慢释放的口含片、舌下片、植入片、缓（控）释片等外，一般均需加入崩解剂。特别是难溶性药物的溶出是药物在体内吸收的限制过程，其片剂的快速崩解更具有实际意义。

知识链接：片剂崩解机制

崩解剂的主要作用是消除因黏合剂或高度压缩而产生的结合力，从而使片剂在胃肠液中碎裂。崩解机制与所用崩解剂及片剂所用原辅料的性质有关，主要有以下几种：

1. 毛细管作用　片剂具有一定的毛细管孔隙，并能被水湿润，当片剂与胃肠液接触后，水即从这些亲水性通道进入片剂内部，使整个片剂润湿而崩解。毛细管作用多是淀粉及其衍生物和纤维素类衍生物的崩解机制。

2. 膨胀作用　崩解剂自身具有很强的吸水膨胀性，使片剂的结合力瓦解而崩散。膨胀率越大，崩解效果越显著。

3. 润湿热　有些药物在水中溶解时产生热，使片剂内部残留的空气膨胀，从而促使片剂崩解。

4. 产气作用　由于化学反应产生气体，借气体的膨胀而使片剂崩解。如在泡腾片中加入枸橼酸或酒石酸与碳酸钠或碳酸氢钠，遇水产生二氧化碳气体，借助气体膨胀而使片剂崩解。

5. 其他机制　在辅料中加入相应的酶，因酶解作用而有利于崩解；可溶性原、辅料遇水溶解使片剂崩解或蚀解；表面活性剂因能改善颗粒的润湿性而促进崩解等。

1. 崩解剂的加入方法

（1）内加法：是将崩解剂加入制粒过程中，崩解剂包于颗粒内，与水接触较迟缓，崩解作用较弱，但崩解发生在颗粒内部，能使片剂全部崩解成细粒。

（2）外加法：是将崩解剂加入于压片之前的干颗粒中，其崩解作用主要发生在颗粒与颗粒之间，崩解后往往呈颗粒状态而不呈细粒，药物的溶出稍差，但片剂崩解速度较快。

（3）内外加法：是将崩解剂分为两份，一份内加，另一份外加，可使片剂的崩解既发生在颗粒内部，又发生在颗粒与颗粒之间，从而达到良好的崩解效果。内加与外加崩解剂的用量，可按具体品种而定，一般内加为50%～75%，外加为25%～50%。崩解剂总量一般为片重的5%～20%，根据崩解剂的性能加入量有所不同。

（4）特殊加入法：①泡腾崩解剂的加入，酸、碱组分一般应分别与处方药料或其他赋

形剂制成干燥颗粒后，再混合均匀。压片颗粒或成品均应妥善贮藏、包装，避免受潮而造成崩解剂失效。②表面活性剂的加入，一般制成醇溶液喷在干颗粒上；或溶解于黏合剂内；或与崩解剂混合后加入干颗粒中。

2. 常用崩解剂

（1）干淀粉：是应用最广泛的崩解剂，由于淀粉的毛细管吸水作用和本身吸水膨胀作用而使片剂产生崩解。常用量为干颗粒重的5%～20%，使用前在100～105 ℃干燥1 h，含水量在8%以下干淀粉的吸水性较强，其吸水膨胀率为186%左右。适用于水不溶性或微溶性药物制片，对易溶性药物片剂的崩解作用较差。

（2）羧甲基淀粉钠（CMS-Na）：为白色粉末，吸水膨胀作用非常显著，其吸水后膨胀率为原体积的200～300倍，是一种优良的崩解剂。还具有良好的流动性和可压性，可改善片剂的成形性，增加片剂的硬度，但不影响片剂的崩解。故其既适用于可溶性药物，也适用于不溶性药物；既可用于粉末直接压片，也可用于湿法制粒压片。当3%的CMS-Na用于全浸膏片及1.5%的CMS-Na用于疏水性半浸膏片时，能明显缩短崩解时限，增加素片硬度。

（3）低取代羟丙基纤维素（L-HPC）：为白色或类白色结晶性粉末，在水和乙醇中均不溶解，但因具有很大的表面积和孔隙率，有很好的吸水速度和吸水量，吸水膨胀率为500%～700%，崩解性好，崩解后的颗粒较细，有利于药物的溶出，所以是一种良好的片剂崩解剂。另一方面，它的毛糙结构与药粉和颗粒之间有较大的镶嵌作用，可提高片剂的硬度和光洁度。

（4）泡腾崩解剂：为一种遇水能产生二氧化碳气体达到崩解作用的酸碱系统，最常用的是枸橼酸或酒石酸和碳酸氢钠或碳酸钠。泡腾崩解剂的崩解作用很强，在生产和贮存过程中要严格控制水分。

（5）表面活性剂：为崩解辅助剂。能增加药物的润湿性，促进水分透入，可较好改善疏水性或不溶性药物片剂的崩解性能。常用的表面活性剂有月桂醇硫酸钠、吐温-80、泊洛沙姆等。

（四）润滑剂

压片时为了能顺利加料和出片，并减少黏冲及降低颗粒与颗粒、颗粒与模孔壁之间的摩擦力，使片剂光滑美观，在压片前一般均需在颗粒（或结晶）中加入适宜的润滑剂。

广义的润滑剂包括3种辅料，即助流剂、抗黏剂和润滑剂。①助流剂：降低颗粒之间摩擦力，增加颗粒流动性，保证颗粒顺利通过加料斗，进入模孔，减少片重差异。②抗黏剂：减轻原料对冲模的黏附性，防止压片时物料黏着于冲头与冲模表面，以保证压片操作的顺利进行以及片剂表面光洁。③润滑剂（狭义）：降低颗粒间以及颗粒与冲头和模孔壁间的摩擦力，以保证压片时压力分布均匀，防止裂片等。常用润滑剂有以下几种：

1. 硬脂酸镁　是优良的润滑剂，为白色、细腻、轻质的粉末，有良好的附着性，易与颗粒混匀并附着于颗粒表面，减少颗粒与冲模之间的摩擦力，压片后片面光洁美观。本品润滑性强，助流性差，且为疏水性物质，故用量过多会影响片剂的崩解或产生裂片，一般用量为0.3%～1%。硬脂酸镁呈弱碱性，故遇碱不稳定的药物不宜使用。

此外，硬脂酸钙、硬脂酸也是良好的润滑剂，其性质与硬脂酸镁大致相似。

2. 滑石粉　是优良的助流剂，为白色结晶性粉末，有较好的润滑性（其润滑性不及

硬脂酸镁），用后可减少压片物料黏附于冲头表面的倾向，且能增加颗粒的润滑性和流动性。一般用量为1%～3%，且为亲水性物质，不妨碍片剂的崩解，为改善疏水性润滑剂如硬脂酸镁等对片剂崩解的不良影响，常联合应用。但本品颗粒细而比重大，附着力较差，在压片时因机械振动而与颗粒分离，并沉在颗粒底部导致上冲黏冲现象；同时由于其在颗粒中分布不均匀而影响片剂的色泽与含量均匀度，与轻质液状石蜡合用可改善。

3. 氢化植物油　为白色或黄白色细粉，由精制植物油经催化氢化制得。本品为良好的润滑剂，润滑性能好，能显著减少模壁的摩擦和黏冲。应用时，将其溶于热的轻质液状石蜡或己烷中，然后将此溶液喷于颗粒上，以利于分布均匀。常用量为1%～6%（W/W），常与滑石粉合用。

4. 聚乙二醇（PEG）　聚乙二醇4 000或6 000为水溶性固体，溶解后可得到澄明溶液，可用作水溶性润滑剂，适用于需完全溶解的片剂，如溶液片、泡腾片。与其他润滑剂相比，粉粒较小，润滑效果好，不影响片剂的崩解与溶出。

5. 月桂醇硫酸钠　为微臭、味苦、白色或乳白色、有光滑感的粉末，是水溶性表面活性剂，具有良好的润滑作用。本品能增强片剂的机械强度，并能促进片剂的崩解和药物的溶出，但用量不能过大，常用量为1%～3%。

6. 微粉硅胶　是优良的助流剂，为白色、无臭、无味、轻质的粉末，不溶于水，化学性质稳定，与绝大多数药物不发生反应。本品有良好的流动性，比表面积大，对药物有较大的吸附力，在粉末直接压片时，为改善粉末的流动性必须加入本品。特别适宜于油类和浸膏类药物，与1～2倍的油混合仍呈粉状。

除上述主要辅料外，有时还加入芳香剂、甜味剂、着色剂等辅料以改善片剂的口感和外观。

知识链接：片剂的其他辅料

1. 预胶化淀粉（PGS）　其润滑性、流动性比淀粉、微晶纤维素好，有干燥黏合性，可增加片剂硬度，减少脆碎度，可压性好，弹性复原率小。主要用作片剂的黏合剂、崩解剂，片剂及胶囊剂的稀释剂和色素的展延剂等。

2. 羟丙淀粉　成膜性好，润滑性好，不吸湿，崩解迅速。可作为控释片剂的骨架和直接压片的亲水性骨架材料，也可作为黏合剂、崩解剂。

3. 交联羧甲纤维素钠（CCNa）　其粉末的流动性好，不溶于水，具有毛细管作用和良好的吸水溶胀性，有利于片剂的崩解和药物的溶出，是常用的片剂崩解剂。

4. 羧甲纤维素钙　有吸湿性，有很好的可压性和崩解性。可用作片剂的黏合剂（5%～15%）、稀释剂和崩解剂（1%～15%），最高使用浓度为15%（W/W）；超过此浓度，片剂的硬度减少。

任务二　片剂的制备工艺流程和方法

一、片剂制备方法分类

片剂的制备方法按制备工艺分类为两大类：制粒压片法和直接压片法。其中制粒压片

法又分为湿法制粒压片法和干法制粒压片法；直接压片法又分为粉末（结晶）直接压片法和半干式颗粒（空白颗粒）压片法。

片剂制备方法的选择应根据药物和辅料的性质来确定。若药物对湿、热比较稳定，一般常选用湿法制粒压片法；若药物粉末遇湿、热易变质，又不易直接压片者，可选用干法制粒压片法；若药物粉末流动性虽差，但可压性好，加助流剂后可直接压片，或可压性也差者，再加干黏合剂后也可直接压片者，可选择粉末直接压片法；若结晶药物晶型适宜，流动性和可压性好，可选用药物结晶直接压片法。

二、湿法制粒压片技术

（一）中药片剂制备工艺流程

中药片剂的原料药经处理后多为流浸膏、浸膏或药材细粉，在制备过程中为保证原料具有良好的流动性和可压性，一般多采用湿法制粒压片。其一般生产工艺流程见图12-1。

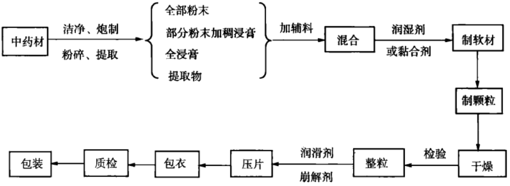


图12-1 中药片剂生产工艺流程

（二）制备方法

1. 原料处理 中药材除含有效成分外，还含有大量的无效物质，经过浸提、分离、精制处理，尽量除去无效物质，保留有效成分，达到去粗取精、缩小体积、减少服用量的目的；同时，有选择地保留少量非有效物质和成分，还能起到辅料的作用。如含有多量淀粉的药材细粉可作为稀释剂和崩解剂，药物的稠浸膏黏性很强可作为黏合剂等。

原料处理的一般原则是：①按处方选用合格的药材，并进行洁净、灭菌、炮制和干燥处理。②含淀粉较多、用量较少的药物或贵重药、毒性药、矿物药和含有少量芳香挥发性成分的药材，宜粉碎成细粉，过五号或六号筛备用。如山药、天花粉、牛黄、麝香、雄黄、冰片、木香、砂仁、石膏等。③含挥发性成分较多的药材，先提取挥发性成分另存，药渣加水煎煮或与其他药共煎，或将蒸馏后剩余药液制成稠膏或干浸膏粉。④含已知有效成分者（如小檗碱、黄芩苷等），可根据有效成分的性质，选择适当溶媒和方法进行提取。⑤含醇溶性成分（如生物碱、苷类等），可用适宜浓度的乙醇，采用适当的浸出方法提取，回收乙醇后再浓缩成稠膏。⑥含纤维较多、质地疏松及黏性较大、质地坚硬的药材，用水

煎煮、精制浓缩成稠膏或制成干浸膏备用。⑦化学药品原、辅料的处理均应符合药品标准，并按要求进行粉碎、过筛、干燥等处理后方可投入生产。粉末细度以通过 80～100 目筛比较适宜；毒性药、贵重药及有色的原辅料宜更细一些，应通过 100 目以上筛，以利于混合均匀，含量准确，并可避免压片过程中产生裂片、黏冲和花斑等问题。易受潮发生结块的原辅料，必须经过干燥处理后再粉碎、过筛。

2. 制颗粒 制颗粒主要是在一定程度上改善压片物料的流动性和可压性，其目的包括：①增加物料的流动性，使物料能均匀、顺利地流入模孔，以保证片剂的重量差异与含量符合要求。②减少细粉吸附和容存的空气，避免片剂解压后大量空气突然膨胀，而致片剂产生松片、裂片等现象。③避免由于混合物料中各组分相对密度不一，在压片过程中因机械的振动产生分层而出现的主药含量不均匀或花斑现象。④避免压片过程中粉末黏附于冲头表面或模壁造成黏冲和挂模现象，减少细粉飞扬导致的物料损失。

（1）中药原料制颗粒的类型：

1）药材全粉制粒：是将处方中全部药材制成细粉，混匀，加适量的润湿剂或黏合剂制成适宜的软材，制颗粒。适宜于药味不多、剂量较小、贵重细料药处方，一般性质药材不宜全粉制粒，否则服用量太大。此法具有简便、快速而经济的优点，但必须注意药材全粉的灭菌，使片剂符合卫生标准。

2）药材细粉与稠浸膏混合制粒：是将处方中部分药材粉碎成细粉，另一部分药材制成稠浸膏，两者混合后制成软材，制颗粒。操作时应适当控制所留药粉、浸膏的比例和稠度。此法优点是稠浸膏与药材细粉除具有治疗作用外，稠浸膏起黏合剂作用，药粉大多具有崩解作用并兼作稀释剂，既节省辅料，操作也简便，适用于大多数中药片剂的制备。

3）全浸膏制粒：有效成分含量较低的中药材制片多用此法，将处方中全部药材制成浸膏，然后采用以下几种方法制粒：①将干浸膏直接粉碎成颗粒。②干浸膏先粉碎成细粉，加润湿剂，制软材，制颗粒。③将中药浸出液浓缩后，用喷雾干燥法制得浸膏颗粒，可提高生产效率，防止杂菌污染，提高片剂质量。

4）提纯物制粒：是根据药材提纯物细粉的性质，选择适宜的稀释剂、黏合剂、崩解剂等混匀后，制软材，制颗粒。

（2）制颗粒的方法：主要有挤出制粒法、滚转制粒法、喷雾干燥制粒法、流化喷雾制粒法等，具体制粒方法参见项目十一中“颗粒剂制备技术”相关内容。

3. 湿颗粒的干燥 制备好的湿粒应及时干燥，以免结块或变形。干燥温度一般以 50～60 ℃为宜。含挥发性及苷类成分的中药颗粒应控制在 60 ℃以下干燥，否则易使有效成分散失或破坏；对热稳定的药物，干燥温度可提高到 80～100 ℃，以缩短干燥的时间。

4. 干颗粒的质量要求 干颗粒除应具有适宜的流动性和可压性外，还应符合以下要求：

（1）主药含量：干颗粒在压片前应进行含量测定，应符合该品种的要求。

（2）含水量：应有适宜的含水量，含水量过高过低均不利于压片。中药片剂干颗粒含水量一般为 3%～5%，化学药品片剂干颗粒含水量一般为 1%～3%，品种不同，要求不同，可通过试验确定各品种的最宜含水量。

（3）颗粒大小、粗细度：颗粒大小应根据片重及药片直径选用，一般大片可用较大的颗粒或小颗粒进行压片，但小片必须用小颗粒，否则会造成片重差异较大。一定规格的干

颗粒中应有一定比例的细颗粒，在压片时细颗粒填于大粒间，使片重和含量准确。但细粉和细粒过多，压片时易产生裂片、松片、边角毛缺及黏冲等现象。

（4）颗粒松紧：硬颗粒在压片时易产生麻面、斑点，松颗粒则易碎成细粉或产生松片、裂片现象。一般经验认为，干粒的松紧度以用手捻能捻碎成细粉并有粗糙感为宜。

5. 干颗粒压片前的处理

（1）整粒：颗粒在干燥过程中有部分互相黏结成团块状，故干燥后需要再通过一次过筛得到适合压片的均匀颗粒，这一过程称为整粒。通常整粒所用药筛的孔径与制粒用筛的筛孔相同或稍小，选用时应考虑干颗粒的松紧情况，如颗粒较疏松，宜选用孔径较大的筛网，以免破坏颗粒和增加细粉量；若颗粒较粗硬，应用孔径较小的筛网，以免颗粒过于粗硬。

（2）加润滑剂与崩解剂：润滑剂用细筛筛过，于整粒后加入干颗粒中混匀。外加崩解剂于此时加入，将崩解剂先干燥过筛，再加入已整粒的干颗粒中充分混匀。也可将润滑剂与崩解剂与干颗粒一起加入混合器中进行总混合。

（3）加挥发油或挥发性药物：①加入干颗粒中混匀。②可用五号筛从干颗粒中筛出适量细粉，用以吸收挥发油，再加至干颗粒中混匀；若挥发油含量较多时也可适当加入吸收剂吸油后再混合压片。③若所加的挥发性药物为固体，如薄荷脑等，可先用少量乙醇溶解后或与其他成分研磨共熔后喷入干颗粒中。④将挥发油微囊化或制成包合物后，再加入干颗粒中混匀压片。前3种方法，颗粒最后均应放置容器内密闭贮存数小时，使挥发性成分在颗粒中渗透均匀，否则由于挥发油吸附于颗粒表面，压片时易产生裂片等现象。

6. 压片

（1）片重的计算：

1）若药料的片数与片重未定时，可先称出颗粒的总重量，除以服用的总次数，求出单次服用的颗粒重量，再根据单次服用的颗粒重量及每次服用的片数，求得每片重量。可按式（12－1）及式（12－2）计算：

$$\text{单服颗粒重}=\frac{\text{干颗粒总重量}}{\text{服用总次数}} \tag{12-1}$$

$$\text{片重}=\frac{\text{单服颗粒重}}{\text{单服片数}} \tag{12-2}$$

2）若处方中规定了每批药料应制的片数及每片重量时，则所得的干颗粒重应等于片数与片重之积，即干颗粒总重量（主药加辅料）等于片数乘片重，当干颗粒总重量小于片数乘片重时，应补加淀粉等使两者相等。可按式（12－3）计算：

$$\text{片重}=\frac{\text{干颗粒重}+\text{压片前加入的辅料量}}{\text{应压片数}} \tag{12-3}$$

3）若已知每片主药含量时，可先测定颗粒中主药含量，再计算片重。可按式（12－4）计算：

$$\text{片重}=\frac{\text{每片含药量}}{\text{干颗粒的主药含量}} \tag{12-4}$$

（2）压片机与压片流程：将各种颗粒状或粉状物料置于模孔中，用冲头压制成片剂的机器称为压片机。冲模的基本结构是由上、下冲头和模圈组成，如图12－2所示。

冲头的端面形状可以是平面，也可以具有不同弧度，如浅凹形或深凹形（深凹形片剂

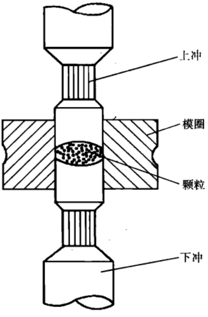


图 12－2　冲头的基本结构

一般用于包衣片），还可以在端面上刻有文字、数字、字母、线条等，以表明产品的名称、规格、商标等。常用的冲头和模孔截面的形状为圆形，也可以是三角形、长椭圆形、星形等异形形状用于压制异形片。圆片的直径一般为 5.5～14 mm。

常用压片机按其结构分为单冲压片机和旋转式压片机；按压制片形分为圆形片压片机和异形片压片机；按压缩次数分为一次压制压片机和二次压制压片机；按片层分为双层压片机、有芯片压片机等。

1）单冲压片机：单冲压片机主要由转动轮、冲模、调节器及饲料器 4 部分组成。一般为手动和电动兼用。图 12－3 所示为压片机的主要部分，冲模包括上下两个冲头和一个模圈。上冲连接一个压力调节器，下冲连接一个出片调节器和一个片重调节器。出片调节器用以调节下冲抬起的高度，使其刚好与模圈的上缘相平，便于将药片推出；片重调节器用以调节下冲下降的深度，借以调节模孔的容积而调节片重；压力调节器的用途是调节上冲下降的距离，上冲下降多，上、下冲间的距离近，则压力大，反之则压力小。

单冲压片机的压片流程见图 12－4 所示：①上冲抬起，饲料器移动到模孔之上；②下冲下降到适宜的深度，饲料器在模孔上面摆动，颗粒填满模孔；③饲料器由模孔上移开，使模孔中的颗粒与模孔的上缘相平；④上冲下降并将颗粒压缩成片，此时下冲不移动；⑤上冲抬起，下冲随之上升到与模孔上缘相平时，将药片由模孔中推出；⑥饲料器再移到模孔之上，将模孔中推出的片剂推开，同时进行第二次填充物料，如此反复进行填料、压片、推片等操作。

单冲压片机的产量一般为每分钟 80～100 片，主要用于新产品的试制或小量生产。

2）旋转式压片机：是目前生产中广泛使用的压片机。按冲数不同有 16 冲、19 冲、

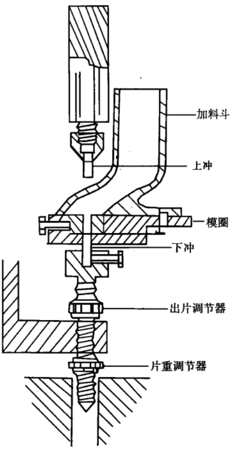


图 12－3　单冲压片机基本结构

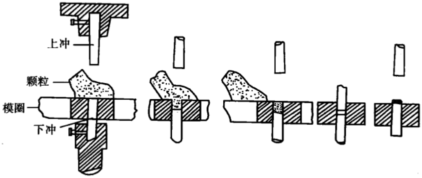


图 12－4　单冲压片机的压片流程

27 冲、33 冲、35 冲、55 冲等。按流程不同分有单流程及双流程等，单流程的仅有一套压力盘（上、下压力盘各一个）；双流程的有两套压力盘，每一副冲（上、下冲各一个）旋转一圈可压两个药片。双流程压片机的能量利用更合理，生产能力较高，较适合于中药片剂生产的为 ZP19、ZP33 和 ZP35 型压片机。

旋转式压片机的主要工作部分如图 12－5 所示，包括机座、转轮、片重调节器、压力调节器、加料斗、吸尘管、保护装置等。

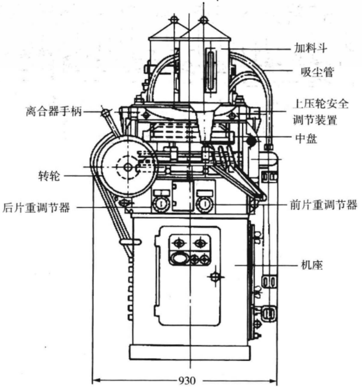


图 12－5　旋转式压片机结构（单位：mm）

旋转式压片机的压片流程如图 12－6 所示：①充填：下冲转到饲粉器之下时，其位置最低，颗粒填入模孔中；当下冲转动到片重调节器之上时，再上升到适宜高度，经刮粉器将多余的颗粒刮去。②压片：当上冲和下冲行至上、下压轮之间时，两冲之间的距离最小，将颗粒压缩成片。③推片：压片后，上、下冲分别沿轨道上升和下降，下冲将片剂抬起至与模孔的上缘相平，药片被刮粉器推出模孔导入容器中，如此反复进行。

旋转式压片机的饲粉方式相对合理，片重差异较小，由上、下冲相对同时加压，片剂内部压力分布均匀，生产效率高。目前已有全自动压片机用于生产中，具有精度高、全封闭、防粉尘、压力大、噪声低、自动程序控制、生产效率高等特点，尤其能自动调节片重及厚度，剔除片重不合格、缺角、松裂片等不良的药片，在压片过程中能自动取样、计数、计量和记录。

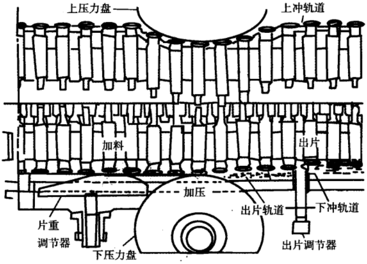


图 12－6 旋转式压片机的压片流程

三、干法制粒压片技术

干法制粒压片是指药料不用润湿剂或液态黏合剂而制成颗粒进行压片的方法。其一般制备工艺流程为：原、辅料──→粉碎──→过筛──→混合（原辅料＋固体黏合剂）──→压块──→粗粉碎──→整粒──→总混合（颗粒＋润滑剂、崩解剂）──→压片──→包衣──→质检──→包装。

此法的优点是物料不需经湿热处理，工时缩短，生产设备减少，尤适用于对湿热不稳定的药物，或由于流动性差而不宜采用直接压片法压片的药物。但此法对物料要求较高，颗粒易产生较多的细粉，需要特殊设备。故生产中干浸膏直接粉碎成颗粒应用稍多。

常用的干法制粒方法主要包括滚压法制粒和重压法制粒，相关内容参见项目十一中"颗粒剂制备技术"。

四、粉末直接压片技术

粉末直接压片是指将药物的粉末与适宜的辅料混合后直接压片的方法。由于不经制颗粒的过程，适用于对湿热不稳定的药物压片。其一般制备工艺流程为：原、辅料──→粉碎──→粗过筛──→精过筛──→混合（原辅料＋固体黏合剂）──→总混合（颗粒＋润滑剂、崩解剂）──→压片──→包衣──→质检──→包装。

此法具有工艺设备简单、省时节能、工序少、有利于片剂生产的连续化和自动化、产品的崩解或溶出较快等优点，但由于绝大多数药粉不具有良好的流动性和可压性，因此改善药粉的流动性和可压性是粉末直接压片的关键，生产中主要从以下方面进行改进：

1. 改善压片物料的性能 ①改变粉末粒子大小或形态等来改善物料的可压性和流动性，如采用喷雾干燥技术制备原料。②选择适宜的辅料弥补药物的不足，所用辅料应具有

良好的流动性和可压性，目前常用的辅料有微粉硅胶作助流剂、微晶纤维素作干燥黏合剂、羧甲基纤维素钠作崩解剂，此外还有喷雾干燥的乳糖、可压性淀粉等。

2. 改进压片机械的性能　粉末直接压片时，由于粉末流动性较差，加料斗内粉末常出现空洞或流动时快时慢的现象，以致不能均匀填充模孔，造成片重差异较大。生产上一般采用饲料器附加振荡器或电磁振荡器，或加装强制饲粉装置如动力助流饲粉器来克服，使粉末均匀流入模孔。由于粉末中存在的空气较颗粒多，压片时容易产生顶裂，可以通过适当加大压力，改进设备，增加预压过程（二次压制），减慢车速，使粉末受压时间延长，可减少顶裂现象，并克服可压性不足而增加片剂的硬度。另外，漏粉现象可安装吸粉器或自动密闭加料设备予以克服。另外，可改进除尘设施，增加吸粉捕尘装置。

五、压片过程中常见质量问题及解决方法

在压片过程中，由于药物与辅料的性质、生产工艺和技术、机械设备等多方面原因的影响，有时会产生松片、黏冲等不同问题，影响片剂质量，生产中必须找出原因，并针对原因及时进行解决，才能继续压片，保证质量。产生这些问题的原因归纳起来主要有 3 个方面：①颗粒过硬、过松、过湿、过干、大小悬殊、细粉过多等；②生产环境、贮存环境的湿度太高；③压片机工作异常，如压力大小不稳定、车速过快和冲模有磨损等。应根据具体情况进行具体分析和解决。

（一）裂片

片剂受到振动或经放置后发生开裂的现象称为裂片，如果裂开的位置发生在药片的上部或中部，习惯上分别称为顶裂或腰裂。

（1）制粒时黏合剂或润湿剂选择不当或用量不足，或细粉过多，或颗粒过粗过细。出现这些情况在不影响含量的前提下可筛去部分细粉，或加入干燥黏合剂，或另选适宜黏合剂重新制粒再压片。

（2）颗粒中油类成分较多，减弱了颗粒间的黏合力；或纤维性成分较多，富有弹性而引起裂片，此时可加入吸收剂或糖粉克服之。

（3）颗粒过分干燥引起裂片，可喷入适量的乙醇，亦可加入含水量较多的颗粒，或调节颗粒含水量克服之。

（4）压力过大或车速过快，使空气来不及逸出而引起裂片，可调整压力，减慢车速。

（5）由于冲头使用日久，逐渐磨损，使冲头与模圈不吻合；冲头向内卷边，压力不均匀，使片剂部分受压过大而造成顶裂；模圈使用日久时模孔中间因摩擦而变大，致使中间直径大于口部直径，这样在片剂顶出时亦会裂片，可调换冲头和模圈解决。

总之，物料的压缩成形性差、压片机的使用不当等可造成片剂的内部压力分布不均匀，在应力集中处易于裂片。解决裂片的主要措施是：①选用弹性小、塑性大的辅料；②选用适宜制粒方法；③选用适宜压片机和操作参数等整体上提高物料的压缩成形性。

（二）松片

片剂硬度不够，稍加触动即散碎的现象称松片。

（1）中药细粉过多，或其中含纤维较多，或含动物角质类、动物皮类药物量较大，缺乏黏性而有弹性，致使颗粒松散不易压片；原料中含矿石类药物较多、黏性差、颗粒疏松、流动性差等均易引起松片。可将原料粉碎成通过六号筛的细粉，再加适量润湿剂或选

用黏性较强的黏合剂，或适当增加黏合剂用量，重新制粒，或增加压片机的压力克服之。

（2）原料中有含油较多的浸膏或在颗粒中加入较多的挥发油时易引起松片。如这些油属有效成分，应选择适宜的吸收剂，如磷酸氢钙、碳酸钙等吸收油；或采用微囊化或制成包合物等方法来解决。如这些油为无效成分，则可用压榨法或石蜡脱脂，尽可能除去油，提高片剂硬度。

（3）颗粒中含水量过少或过多。过干的颗粒有较大的弹性，可塑性小，所压成的片剂硬度较差；如含水量过多亦能减低硬度。故每一种颗粒应控制适宜的含水量。

（4）制片的生产工艺中，润滑剂和黏合剂选择不当；制粒时乙醇浓度过高；浓缩浸膏时温度控制不好，致使部分浸膏炭化，降低了黏性；浸膏粉碎细度不足、表面积小、黏性小等，均可造成松片。解决方法除针对原因解决外，稠膏、黏合剂应趁热与粉料充分混合均匀，以增加软材、颗粒的黏性，增加片剂的硬度。

（5）冲头长短不齐，片剂所受压力不同，受压过小者产生松片；压力不够或车速过快、受压时间太短，或当下冲塞模时，下冲不能灵活下降，模孔中颗粒填充不足，均会产生松片。应调换冲头，适当增加压力，减慢车速、增加受压时间等解决。

（6）片剂压好后露置空气中过久而吸水膨胀也会产生松片，应注意防潮保存。

（三）黏冲

压片时细粉黏附于冲头或冲模上，使片剂表面不光、不平或有凹痕的现象称为黏冲。

（1）颗粒含水量过多，尤其是中药浸膏片，由于浸膏中含有易引湿的成分，以及室内温度、湿度过高等，均易产生黏冲。处理方法：颗粒重新干燥、控制其含水量，或加入适当吸收剂，控制生产环境的温度和相对湿度等。

（2）润滑剂用量不足或分布不均匀，应适当增加其用量并充分混合。

（3）冲模表面粗糙或有缺损，冲头刻字（线）太深或冲头表面不洁净，可调换冲头或擦净冲头表面使之光滑。

（四）崩解迟缓、溶出超限

崩解迟缓是指片剂崩解时间超过《中国药典》规定时限。

（1）崩解剂的品种、用量和加入方法不当或干燥程度不够。可调整崩解剂的品种或用量，并改进加入方法；干燥淀粉作崩解剂应干燥至含水量达到要求。

（2）黏合剂黏性太强，用量过多或疏水性润滑剂用量过大。可选用适宜的黏合剂或润滑剂，或适当减少其用量或适当增加崩解剂用量。

（3）浸膏类制成的颗粒过于坚硬或压片时压力太大，致使片剂过于坚硬，崩解迟缓。可适当减少浸膏量、增加药材细粉或将颗粒适当破碎，可适当降低压片机压力解决。

（4）含胶、糖或浸膏的药片贮存温度较高或吸湿后，崩解时间亦会延长。应注意贮存条件。

溶出超限是指片剂在规定的时间内未能溶解出规定量的药物，亦称为溶出度不合格。影响药物溶出度的主要原因是：片剂不崩解、颗粒过硬、药物溶解度差等，应根据实际情况予以解决。

（五）片重差异超限

片重差异超限是指片剂重量差异超过《中国药典》规定的限度。

（1）压片颗粒粗细相差悬殊，或细粉太多、流动性差，或黏性和引湿性强的颗粒流动

不畅，而致填入模孔中的填充量不均匀，会造成片重差异。干颗粒应整粒筛去过多的细粉，并控制好颗粒的含水量，必要时可重新制粒。

(2) 润滑剂用量不足或混合不匀，使颗粒的流动性不好而致压片加料时颗粒的流速不一，使填充量不均引起片重差异变大。这些情况应适当增加润滑剂用量，并充分混匀。

(3) 加料器安装高度不同产生不平衡，加颗粒的速度不一；或加料器堵塞，加料斗内的颗粒时多时少；或下冲塞模时下冲不灵活等均引起片重差异超限。应停机检查，调整后再压片。

(六) 片剂的药物含量不均匀

所有产生片重差异过大的因素，皆可造成片剂中药物含量不均匀。对于小剂量的药物来说，除了混合不均匀以外，干燥过程中可溶性成分在颗粒之间的迁移是其含量均匀度不合格的一个主要原因，采用箱式干燥时，这种迁移现象最为明显。

解决措施：采用箱式干燥时，应经常翻动物料层；或选择流化（床）干燥法等干燥方法，有利于提高片剂的含量均匀度。

(七) 变色或表面有斑点

变色或表面有斑点是指片剂表面的颜色发生改变或出现色泽不一的斑点，导致外观不符合要求。

(1) 中药浸膏类制成的颗粒过硬，或所用润滑剂未经过筛混匀，常出现花斑，需返工处理。所用润滑剂需经细筛筛过成极细粉，并与颗粒充分混匀即可改善。

(2) 压片时上冲润滑油过多，随着上冲移动而滴于颗粒中产生油点。可在上冲头上装一橡皮圈以防油垢滴入颗粒中，并应经常擦拭冲头和橡皮圈以克服之。

(3) 干燥过程中可溶性成分的迁移。这种情况可选择适宜的干燥方法来解决。

(八) 麻点

麻点指片剂表面产生许多小凹点的现象。润滑剂和黏合剂用量不当；颗粒引湿受潮；颗粒大小不匀，粗粒或细粉量过多；冲头表面粗糙或刻字太深或有棱角；机器异常发热等，均可造成麻点。解决措施：选择合适的润滑剂和黏合剂及其用量；避免颗粒受潮；控制颗粒大小均匀度；更换冲头；避免机器异常发热等。

(九) 迭片

迭片是指两个药片叠压在一起的现象。产生的原因：压片时因黏冲或上冲卷边等原因而造成片剂黏附在上冲；或由于下冲上升的位置太低，或冲头长短不一，压好的片不能顺利出片；或加料器装置有故障，不能顺利将从模孔推出的药片推开等。

出现迭片如不及时处理，因压力过大，易损坏机器，发现迭片，应立即停机检修，或调换冲头、调节机器解决。

(十) 引湿受潮

中药片剂尤其是浸膏片在制备过程及压成片剂后，如生产环境湿度过大、包装不严，容易引湿受潮和黏结，甚至发霉变质。引湿是由于浸膏中含有容易引湿的成分如糖、树胶、蛋白质、鞣质、无机盐等引起。解决方法如下：

(1) 在干浸膏中加入适量具有抗潮性的辅料，如磷酸氢钙、硫酸钙、氢氧化铝等。或加入部分中药细粉，一般为原药总量的10%～20%。

(2) 提取时加乙醇沉淀，除去如糖类、树脂、树胶、蛋白质等引湿性无效成分。

（3）用5%～15%的玉米朊乙醇溶液、聚乙烯醇溶液喷雾或混匀于浸膏颗粒中，待干后进行压片。

（4）片剂包衣或改进包装。片剂经包糖衣、薄膜衣后，可大大减少引湿性。

（5）严格控制生产环境和贮存环境的相对湿度。

任务三　片剂包衣技术

一、片剂包衣的目的、种类与质量要求

片剂包衣是指在有些压制片的表面包裹上适宜材料，使片中的药物与外界隔离，以保证片剂质量或便于服用。这种包在片剂外面的材料称为“衣”或“衣料”，被包的压制片称为片芯，包成的片剂称为包衣片。

（一）包衣的目的

（1）避光、防潮，以增加药物的稳定性。

（2）掩盖药物的不良气味，增加患者的顺应性。

（3）改变药物释放的位置及速度，如对胃有刺激作用的药物、能被胃液中酸或酶破坏的药物，或者必须在肠道中吸收的药物都可制成肠溶衣。

（4）隔离配伍禁忌成分，防止有配伍禁忌的药物发生变化。

（5）采用不同颜色包衣，便于识别药物，增加用药的安全性；包衣后片剂表面光洁，提高流动性，提高美观度。

（二）包衣的种类

包衣目前主要分为糖衣、薄膜衣、半薄膜衣和肠溶衣4种。

（三）包衣片的质量要求

1. 片芯要求　除符合一般片剂质量要求外，片芯形状应为深弧度片（拱形片、双凸片），该片形棱角小，有利于包裹严密；片芯硬度应较一般片剂大，脆性要小，能承受包衣过程中多次的滚动、碰撞与摩擦而不会破碎成废片；片芯要干燥，以防包衣后变色变质。

2. 衣层要求　衣层应均匀牢固，与片芯不起作用，崩解度应符合规定，在较长的贮藏时间内保持光亮美观、色泽一致，无裂纹、脱壳现象等。

二、片剂包衣方法与设备

（一）片剂包衣方法

目前片剂常用的包衣方法有：滚转包衣法、悬浮包衣法及压制包衣法等。

1. 滚转包衣法　也称锅包衣法，系将筛去浮粉的片芯置于包衣锅中，在锅不断转动的条件下，逐渐包裹上各种适宜包衣材料的包衣方法。包括普通滚转包衣法、埋管包衣法及高效包衣法，可用于包各类衣，是最常用的经典包衣方法。

2. 悬浮包衣法（流化包衣法）　此法包衣的原理与流化喷雾制粒基本相似，系借助急速上升的空气流，使片剂悬浮于包衣室中且上下翻转，同时均匀喷入包衣材料液体，因溶

剂迅即挥发而包上衣料的方法。本法包衣操作全过程仅需 1～2 h，多用于片重较轻、硬度较大的片剂包衣，尤其适用于包薄膜衣。

知识链接：悬浮包衣法的特点

悬浮包衣法具有如下优点：①自动化程度高；②整个包衣过程在密闭容器中进行，无粉尘，环境污染小，并且节约原辅料，生产成本低；③包衣速度快、时间短、工序少，适于大规模工业化生产。

其缺点为：①片芯悬浮运动易碰碎，需要较硬的片芯；②消耗大量的有机溶剂；③温度不易控制，片剂容易粘连。

3. 压制包衣法　一般采用两台压片机联合起来压制包衣，两台压片机以特制的传动器连接配套使用。一台压片机专门用于压制片芯，然后由传动器将压成的片芯输送至包衣转台的模孔中（此模孔内已填入包衣材料作为底层），随着转台的转动，片芯的上面又被加入约等底层量的包衣材料，然后加压，使片芯压入包衣材料中间而形成压制的包衣片剂。压制包衣对压片机械的精度要求较高，同时衣层与片芯难以结合牢固，片芯的膨胀易导致包衣层破裂，目前国内采用此法较少。

（二）片剂包衣设备

1. 普通滚转包衣机　包衣机由包衣锅、动力部分和加热、鼓风、除尘等设备组成。包衣锅是用紫铜或不锈钢等化学活性较低、传热较快的金属制成。包衣锅有两种形式，一种为荸荠形，另一种为球形（莲蓬形）。球形锅的容量比较大，锅底深、口小，操作时间长，生产效率低，目前少用。荸荠形锅底浅、口大，片剂在锅中滚动快，相互摩擦的机会比较多，散热及水分蒸发快，而且容易搅拌，操作方便，包衣片加蜡后也容易打光，且打光效果较球形锅好，故生产上常选用荸荠形包衣锅，见图 12－7。

包衣锅的转轴一般与水平成 30°～45°角，这样在转动时能使锅内片剂得到最大幅度的上下前后翻动，有利于包衣材料均匀地分布于片剂表面；包衣锅的转速一般以 20～40 r/min为宜，若转速过快，则离心力过大，片芯依附在锅壁上不能自由落下，不能翻转，若转速过慢，则片芯仅在锅底沿锅壁滑动，不能很好翻滚。目前改进型的包衣锅采用在锅的内部加挡板的方法来改善药片的运动状态，以达到最佳的包衣效果。

包衣锅的附属设备有电热装置、鼓风装置及除尘装置。加热装置一般由 3～4 根电热丝组成，并装有 3～4 只开关以调节温度高低。操作时因常有粉尘落在电热丝上，引起燃烧，故应经常清理，并需防止触电事故。鼓风装置为鼓风机，可调节冷热风，空气通过热源可成为热风，温度与风量视需要调节，冷热吹风均可加速衣层的干燥。除尘设备即在包衣锅上方安置一除尘罩，上接排风管道，把粉尘吸走。

目前许多药品生产企业，把包衣锅安装在技术夹层内，使包衣锅锅口与技术夹层面相平，工人在技术夹层外操作，通过玻璃小窗口进行加料、搅拌，操作完毕后立即关上玻璃窗，包衣过程中产生的粉尘从技术夹层风道内排出，这样就能更好地保持车间的卫生，保证工人的身体健康。

2. 埋管包衣机　在普通包衣锅的底部装有通入包衣溶液、压缩空气和热空气的埋管，如图12－8所示。包衣时该管插入包衣锅中翻动着的片床内，包衣材料的浆液由泵打出经气流式喷头连续地雾化，直接喷洒在片芯上，干热空气也伴随着雾化过程同时从埋管吹出，穿透整个片床进行干燥，湿空气从排出口引出，经集尘滤过器滤过后排出。由于雾化

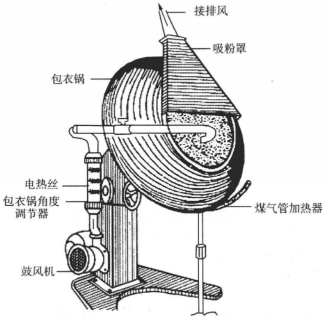


图 12－7　荸荠形包衣锅

过程是连续进行，故包衣时间缩短，且可避免包衣时粉尘飞扬，故可以大大减轻劳动强度，提高劳动生产率。

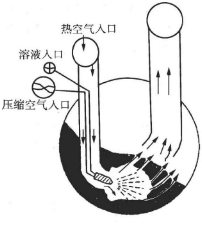


图 12－8　埋管包衣机

3. 高效包衣机　包衣锅为短圆柱形并沿水平轴旋转，四周为多孔壁，热风由上方引入，由锅底部的排风装置排出，具有密闭、防爆、防尘、热交换效率高的特点，特别适用于包制薄膜衣和肠溶衣。高效包衣机主要由主机、净化热风柜、除尘排风柜、喷雾系统、微电控制系统、出料装置等组成，如图 12－9 所示。净化热风柜由热交换器，初、中、高效过滤器等部件组成，主机所需热风直接采用室外自然空气，经初、中、高效过滤器过滤后达到洁净空气要求，然后经蒸汽（或电加热）热交换器加热到 80 ℃左右进入主机包衣滚筒内对片芯进行干燥。除尘排风柜的作用是通过离心风机的作用，把包衣滚筒内的废气、污物经除尘后排到室外，使包衣滚筒内始终处于负压状态，既能促使片芯表面的辅料迅速干燥，又可使排放至室外的废气得到除尘处理，符合环保要求。喷雾系统由变频蠕动泵、保温搅拌罐、气化管、硅胶管、雾化枪总成、多嘴分配器等部件组成，其作用是将包衣料雾化成均匀的雾滴。

4. 悬浮包衣装置　如图 12－10 所示，构造及操作与流化喷雾制粒设备基本相同。将

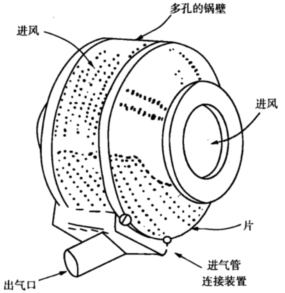


图 12－9　高效包衣机

片芯置于流化床中，鼓风，借急速上升的热空气流使片剂悬浮于空气中，上下翻动使成良好沸腾状态，另将包衣液喷入流化室并雾化，使片剂表面黏附一层包衣液，继续通热气流使其干燥，如法包衣若干层，达到规定要求，即可。

此法包衣特点是：粒子的运动主要依靠气流运动，因此干燥能力强，包衣时间短；装置为密闭容器，卫生安全可靠。缺点是依靠气流的粒子运动较缓慢，而且大颗粒运动较难，小颗粒包衣易产生粘连。

三、片剂包衣的物料与工序

(一) 包糖衣

糖衣系指在片芯之外包一层以蔗糖为主要包衣材料的衣层。糖衣具有包衣材料便宜、易得、无毒，不需要复杂设备，包衣片美观，可掩盖药物不适之味而易于服用等优点，但包糖衣也有包衣时间长、所需辅料量多、防潮性差、受操作熟练程度的影响较大等缺点。

1. 包糖衣物料　主要有胶浆、浓糖浆、有色糖浆、滑石粉与白蜡等。

1）胶浆：多用于包隔离层，可增加黏性和塑性，提高衣层的牢固性和防潮性，对含有酸性、易溶或吸潮成分的片芯起到保护作用。常用有 10%～15%明胶浆、30%～35%阿拉伯胶浆、1%西黄芪胶浆、4%白及胶浆及 10%玉米朊乙醇溶液等。

2）浓糖浆：用做包粉衣层的黏合剂和包糖衣层物料。常用糖浆浓度为 65%～75%(g/g)，因其浓度高，衣层能很快地析出蔗糖的结晶，致密地黏附在片剂表面。由于燥粒状蔗糖制成，注意所用蔗糖含转化糖不宜过高，糖浆宜临用前配制，保温使用。

3）有色糖浆：是在糖浆中加入适量食用色素制成，用于包有色糖衣层，食用色素的用量一般为 0.3%左右。目前我国允许使用的食用合成色素有柠檬黄、日落黄、胭脂红、

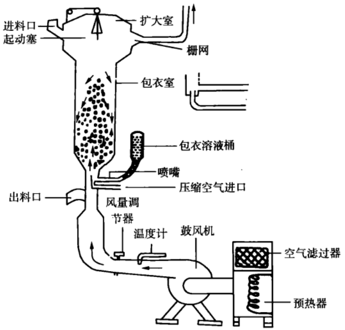


图 12－10 悬浮包衣装置

苋菜红、姜黄、亮蓝和靛蓝等。此外，还有用0.1%以上炭黑或氧化铁作着色剂，或用一些带色的中药如朱砂、青黛、百草霜等作有色衣，也可加入二氧化钛作避光剂。

4）滑石粉：用做粉衣料，包隔离层和粉衣层。包衣用的滑石粉应为白色或微黄色的细粉，用前应通过100目筛过筛后备用。在滑石粉中加入10%～20%的碳酸钙、碳酸镁或适量的淀粉等混合使用，可作为油类吸收剂和糖衣层的崩解剂，还可增加片剂的洁白度，但不能用于酸性药物。

5）白蜡：一般是指四川产的白色米心蜡，又名川蜡。用于包衣后打光，可增加片面的光亮度，防止片衣吸潮，使用前需精制。

2. 包糖衣工序　主要有以下几个步骤：包隔离层、包粉衣层、包糖衣层、包有色糖衣层、打光。根据具体品种的需要，有的工序可以省略或合并。

1）隔离层：有些药片含酸性成分，能促使蔗糖转化；有些药片极易吸潮或药物本身是易溶性的，就需在素片上包不透水的隔离层，以防止在后面的包衣过程中，糖浆里的水分渗入片芯，造成包衣过程中干燥困难，或引起片芯膨胀而使衣层崩裂，同时避免药物因吸潮而变质或使糖衣变色。隔离层还有增加片剂硬度的作用。对于一般片剂，大多数不需包隔离层。包隔离层的物料常用胶浆和适量滑石粉。

操作时将片芯置包衣锅中滚转，加入适量胶浆或其他包隔离层的液体（以能使片芯表面全部润湿为度），搅拌使其均匀黏附于片芯上，再加入适量滑石粉，继续搅拌使其均匀附着于片面，吹风干燥。如此操作重复数次至片芯全部包严包牢，一般包4～5层。

操作时应注意：每层充分干燥后再包下一层；干燥温度控制在40～50 ℃之间为宜；

干燥与否主要凭经验，听锅内片子运动的响声是否清脆，或用洁净的竹片在片剂表面轻轻地刮，以有坚硬感和不易刮下为准。

2）粉衣层：是将片芯边缘的棱角包圆的衣层，目的是使衣层迅速增厚以使片芯原有棱角消失，片面平滑，为包好糖衣层打基础。不需包隔离层的片剂可直接包粉衣层。

包粉衣层主要材料为糖浆与滑石粉。操作时片剂继续在包衣锅中滚转，如同包隔离层的方法，交替加入适量糖浆和滑石粉包衣，重复数次，至片芯的棱角全部消失、圆整、平滑为止。一般需包 15～18 层。

操作时注意：①一定要层层干燥；②干燥温度控制在 40～55 ℃之间，开始时温度逐渐升高，到药片基本包平后开始将干燥温度下调；③控制好糖浆和滑石粉的用量，中药片剂表面较粗糙，最初几层滑石粉量随糖浆量相应增加，到基本包平时糖浆量相对固定，而滑石粉量逐渐减少，以便过渡到糖衣层；④控制加入糖浆与滑石粉的节奏。一般包最初的几层时，糖浆加入后快速搅拌，片芯表面均匀润湿后立即将滑石粉加入，以防止水分渗入片芯，增加干燥难度，包完 4 层后可适当放慢加入滑石粉的速度。

3）糖衣层：是用糖浆作包衣材料的衣层，其目的是使糖浆在片剂表面缓缓干燥，析出的蔗糖晶体在片剂表面形成坚实、细腻的薄膜，增加衣层的牢固性和甜味。具体操作与包粉衣层的方法基本相同，包衣材料只用糖浆而不用滑石粉。操作时注意每次加入糖浆后，让片剂在包衣锅内滚动至片剂表面略干后再吹风干燥，温度控制在 40 ℃左右。一般包 10～15 层。

4）有色糖衣层：也称色层或色衣。其目的是使片剂美观，便于识别，包深色糖衣层对遇光易分解破坏的药物有遮光保护作用。具体操作与包糖衣层基本相同，干燥温度不能太高，以免蔗糖析晶太快，使片剂表面粗糙并产生花斑。物料只用有色糖浆，糖浆中色素的浓度应由浅至深。一般包 8～15 层。

5）打光：是在糖衣外包上一层极薄的蜡层，其目的是使糖衣片表面光亮美观，同时具有防止吸潮作用。打光操作应在室温下进行，当最后一层有色糖浆快要干燥时，停止包衣锅的转动，将锅口加盖密闭，并定时轻轻转动一下，如此数次，使剩余微量的水分缓缓散失而析出微小结晶，然后再将包衣锅开动，把所需蜡粉的 2/3 量撒入片剂中，转动摩擦后药片表面即产生光亮，再缓缓加入剩余的蜡粉，药片在包衣锅内继续滚转，直至片衣表面极为光亮，将片剂取出。包衣完成后，应将包衣片置于干燥器内干燥 24 h，才能进行包装。

知识链接：混合浆包糖衣

混合浆包衣是片剂包衣的新工艺，是指将单糖浆、胶浆和滑石粉等 3 种包衣材料混合，形成一种白色的液状物，并可根据需要加入着色剂，应用数控喷雾包衣机包衣。该工艺的特点是：能程序控制，实现自动化生产；全密闭包衣，减少对环境的污染，符合 GMP 要求；工艺简单易掌握，可缩短操作时间，减轻工人劳动强度，提高片剂质量。

3. 包糖衣过程中易发生的质量问题与解决办法

（1）糖衣片吸潮：中药浸膏片包糖衣后，由于糖衣层和粉衣层的防潮性不好，在空气相对湿度较高时易吸潮、发霉变质等。解决措施：可以考虑用一些水不溶性的包衣材料（如Ⅳ号丙烯酸树脂）在色衣层外包上一层透明衣层，增加糖衣片的抗潮性能。

（2）糖衣层龟裂：

1）片芯硬度不符合规定要求，加入糖浆后，水分向片芯内渗透，当片芯和包衣层的膨胀系数有较大差异时，可出现龟裂。

2）滑石粉质量差，有碳酸盐，包衣后经放置，碳酸根与酸性浸膏反应生成二氧化碳，致使片衣龟裂。

3）糖浆与滑石粉的用量不当。

4）干燥温度太高，干燥速度太快，析出蔗糖的粗晶使片面留有裂缝。解决措施：①素片的硬度要适中，减少包衣过程中水分内渗。②选择质量好的药用滑石粉。③除控制糖浆和滑石粉的用量外，还要注意调节好锅内温度，做到少量多次包衣，薄层快干，层层干燥。④成品分装确保密闭防潮。

（3）脱壳：可能由于片芯不够干燥；隔离层或粉衣层未充分干燥，水分进入片芯膨胀而致片剂包衣时或包衣后部分衣层脱掉；层与层之间的结合力差，衣层不牢固。解决办法：必须层层干燥；控制胶浆及糖浆的用量和浓度。

（4）黏锅：多发生于最初几层，原因是片剂表面不光滑，糖浆加入过量且干燥温度低，水分蒸发慢，搅拌不及时，彼此黏附所致。解决措施：糖浆的含量应恒定，一次用量不宜过多；锅温不宜过低，应保持在40～50℃；搅拌要及时、均匀。

（5）色斑：产生的原因：①可溶性色素在干燥过程中发生迁移。②上色浆时片面凹凸不平。③着色时片温过高（此时温度不宜超过40℃）。④不溶性色素在包衣液中分散不均匀或有聚结现象等。解决措施：①选用不溶性色素如“色淀”。②将色素用温水除盐（色素含盐量在30%以下）。③尽量使包色衣前的药片片面平整光滑，一旦出现色斑，用浅色浆少量多次包片处理，控制锅温及吹风时间，配制色浆一定要完全搅匀。

（6）露边：产生的原因：①当颗粒含水量多，加之压力调节不当致片芯多有毛边，在加入糖浆后，片芯边缘毛边部位黏附糖浆量多，经包衣锅内摩擦，糖浆渐失去，致使片剂边缘显露。②也可能由于衣料用量不当，干燥温度过高或吹风干燥过早引起片剂露边。解决措施：①片芯要充分干燥，水分控制在2%～3%。片芯在过筛除去小颗粒时，可稍加用力，让毛边去掉。②控制糖浆与滑石粉的用量，糖浆以均匀润湿片芯为度，滑石粉以能在片面均匀黏附一层为宜；控制锅内温度，片面不见湿润或产生光亮时再吹风干燥。③适当增加包衣层数。

（二）包薄膜衣

包薄膜衣是指在片芯之外包一层比较稳定的高分子聚合物作为衣膜，由于该衣膜比糖衣薄得多，故称为薄膜衣。

与糖衣相比，薄膜衣具有以下优点：①包衣增重少，包衣材料用量少，节约材料、劳力，成本较低。②对崩解及药物溶出的不良影响较包糖衣小。③压在片芯上的药名等印字在包薄膜衣后仍清晰可见。④包衣时间短，操作可以自动化等。但也存在操作时有机溶剂不能回收、不能完全掩盖片剂原有色泽、不如糖衣美观等缺点。

1. 包薄膜衣物料　通常由高分子成膜材料、溶剂、增塑剂、着色剂和掩蔽剂、释放速度调节剂、固体物料等组成。

（1）高分子成膜材料：一般要求具有良好的成膜性和机械强度，有适宜的溶解性，性质稳定，防潮性好而透气性小，不影响片剂的崩解和药物的溶出等。按衣层的作用分为普

通型、缓释型和肠溶型 3 大类。

1）普通型薄膜包衣材料：主要用于改善吸潮和防止粉尘污染等，常用有羟丙基甲基纤维素、甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素等。

2）缓释型薄膜包衣材料：常用有中性的甲基丙烯酸酯共聚物、乙基纤维素、醋酸纤维素等。这些材料的特点是在整个生理 pH 值范围内不溶。甲基丙烯酸酯共聚物具有通透性，可作为调节释放速度的包衣材料。乙基纤维素与醋酸纤维素通常与 HPMC 或 PEG 混合使用，产生致孔作用，使药物溶液容易扩散。

3）肠溶型包衣材料：此类材料有耐酸性，仅在肠液中溶解。

（2）溶剂：是指用于溶解成膜材料及增塑剂并能使其均匀分散的物质，溶剂蒸发后，衣料在片剂表面成膜。常用乙醇、甲醇、异丙醇、丙酮等有机溶剂，必要时可采用混合溶剂，制成的溶液黏度低，展性好，且易挥发除去。但由于使用量大，有一定的毒性和易燃、回收麻烦等缺点，力求用水作成膜材料的溶剂或将高分子材料制成水分散体进行包衣。

（3）增塑剂：指能改变成膜材料的物理机械性质，使其更具柔韧性的材料。常用的水溶性增塑剂有甘油、聚乙二醇、丙二醇等，可作某些纤维素衣料的增塑剂；水不溶性增塑剂有甘油三醋酸酯、蓖麻油、精制椰子油、玉米油、液状石蜡等，可作脂肪族非极性聚合物的增塑剂。

（4）着色剂和掩蔽剂：包薄膜衣时加入着色剂和掩蔽剂，有利于识别不同类型的片剂及改善产品外观，掩盖某些有色斑的片芯和不同批号的片芯色泽差异。常用着色剂有水溶性、水不溶性和色淀（色淀是由吸附剂吸附色素而制成）等 3 类。避光剂则常用二氧化钛（钛白粉）。

（5）释放速度调节剂：在薄膜衣材料中加有蔗糖、氯化钠、表面活性剂、PEG 等水溶性物质时，一旦遇到水，水溶性材料迅速溶解，留下一个多孔膜作为扩散屏障。薄膜的材料不同，调节剂的选择也不同，如黄原胶作为甲基丙烯酸酯薄膜衣的致孔剂，吐温类可作为乙基纤维素薄膜衣的致孔剂。

（6）固体物料：在包衣过程中有些聚合物的黏性过大时，适当加入固体粉末以防止片剂的粘连。如聚丙烯酸酯中加入滑石粉、硬脂酸镁，乙基纤维素中加入胶态二氧化硅等。

知识链接：薄膜包衣预混剂

薄膜包衣预混剂一般由成膜材料、增塑剂、着色剂等组成，生产时将这几种物料按照一定的配方、比例和特定的生产工艺预先混合均匀，形成一个完整的生产物料。在薄膜包衣预混剂中，多种辅料并不是简单的混合，由于成膜材料、增塑剂以及着色剂的组合类型和配比的不同，都会对包衣剂的力学性质各指标产生明显影响，因此与单一的成膜高分子材料相比，薄膜包衣预混剂具有独特的优势，体现出综合配方中各辅料优势的优良性能，优于配方中任一种辅料。

薄膜包衣预混剂为彩色薄膜包衣粉，由于其配制由计算机控制、产品使用方便、包衣效果好，在中药制剂中的应用也取得较好的效果，其中英国卡乐康公司的专利产品欧巴代是目前报道应用较多的薄膜包衣预混剂。欧巴代是经电脑配方，包含了适合的聚合物、增塑剂、着色剂的粉状固体，适宜于使用糖衣锅改装的包衣系统，配液简单，操作方便，搅拌 40 min 即可，无需传统的胶体磨处理等；质量稳定，具有较好

的防潮作用；其包衣结果既能覆盖浸膏片的黑褐色，又不影响崩解效果，易符合GMP要求，片剂包衣后的抗潮性、抗氧化性和抗挥发性能明显增强，稳定性有较大提高。

2. 包薄膜衣操作　包薄膜衣工艺流程如图12－11所示。

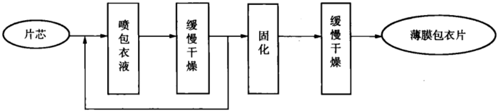


图12－11　片剂包薄膜衣工艺流程

操作步骤如下：

(1) 在包衣锅内装入适当形状的挡板，以利于片芯的转动与翻动。

(2) 将片芯放入锅内，喷入一定量的薄膜衣材料的溶液，使片芯表面均匀湿润。

(3) 吹入缓和的热风使溶剂蒸发（温度最好不超过40℃，以免干燥过快，出现“皱皮”或“起泡”现象；也不能干燥过慢，否则会出现“粘连”或“剥落”现象)。如此重复上述操作数次，直至达到一定的厚度为止。

(4) 大多数的薄膜衣需要一个固化期，一般是在室温或略高于室温下自然放置6～8 h使之固化完全。

(5) 为使残余的有机溶剂完全除尽，一般还要在50℃下干燥12～24 h。

有些包衣锅有夹层，内壁有很多小孔，热空气由夹层通过小孔进入包衣锅内，可加快干燥速度。当以水为分散介质时，可采用埋管包衣锅以加速水分的蒸发。包衣锅应有良好的排气装置，使有毒、易燃的有机溶剂顺利排除，减少污染和危害。

3. 包薄膜衣过程中可能发生的问题与解决的办法

(1) 碎片粘连和剥落：产生的原因是片剂相互粘连，重新分离时从一个片面上剥下衣膜碎片粘在另一片面上的现象。轻者碎片粘连，重者剥落。原因主要是包衣材料配比不当，衣层与药片黏合强度低，两次包衣之间的加料间隔过短等。解决办法：发现个别粘连时及时纠正，将粘连者剔除后继续包衣，否则需洗除剥落，干燥后重包；改进包衣液配方，调节间隔时间，调节干燥温度和适当降低包衣液的浓度。

(2) 起皱：产生的原因：①包衣液的浓度高、黏度大；②包衣液的喷雾压力低；③喷量过大且温度高；④包衣液配方不合理。解决措施：①选择适宜的包衣液浓度和黏度；②提高喷雾压力；③控制包衣液喷量；④改进包衣液配方。

(3) 起泡和桥接：表面的气泡或刻字片衣膜使标志模糊，表明膜材料与片芯表面之间附着力下降，留有空间，前者称为起泡，后者称为桥接。原因主要是固化条件不当、干燥速度过快等。解决办法：改进包衣液配方，增加片芯表面粗糙度或在片芯内添加微晶纤维素等物质，使片芯表面能与衣膜形成较强的黏着力；在包衣液中添加某些增塑剂以提高衣膜的塑性；在操作中，降低干燥温度，延长干燥时间。

(4) 色斑和起霜：色斑是指可溶性着色剂在干燥过程中迁移到表面，且分布不均匀引

起的斑纹。起霜是指有些增塑剂或组成中有色物质在干燥过程中迁移到包衣表面，使片面呈灰暗色且不均匀的现象。原因主要是有色物料在包衣浆内混合不充分、分散不均匀；包衣处方中色素、增塑剂和其他附加剂的用量不当等，均会引起色斑现象。解决办法：在配料时，注意着色剂或增塑剂与成膜材料间的亲和性及在溶剂中的互溶性，充分搅匀，并缓慢干燥。

（三）包肠溶衣

肠溶衣片是指口服后能在胃中保持完整而在肠道内崩解或溶解的包衣片剂。通常将遇胃酸或胃酶被破坏的药物、对胃黏膜有较强刺激性的药物、需要在肠道发挥局部作用或在肠道吸收的药物及需要其在肠道保持较久的时间以延长作用的药物制成肠溶衣片。

1. 包肠溶衣物料　肠溶衣物料具有在不同 pH 值条件下溶解度不相同的特性。在酸性胃液中不溶，而在弱碱性小肠液中能迅速溶解。目前常用的肠溶衣物料有以下几种：

（1）邻苯二甲酸醋酸纤维素（CAP）：为白色纤维状粉末，不溶于水和乙醇，但能溶于丙酮或乙醇与丙酮的混合溶剂中。包衣时一般用 8%～12%的乙醇丙酮混合液，成膜性能好，操作方便，包衣后的片剂不溶于酸性溶液，在肠中的溶解性能较好。但本品具有一定吸湿性，长期处于高温高湿条件下会发生缓慢水解。常与其他增塑剂或疏水性辅料配合使用，以增加包衣的韧性，并增强包衣层的抗透湿性。

（2）丙烯酸树脂：是甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯的共聚物，可对抗胃液的酸性，由于聚合组成比例不同分为两种规格，国内产品称Ⅱ号、Ⅲ号树脂，在胃液中不溶，但可溶于 pH 值为 6 或 7 以上的缓冲溶液中，有良好的成膜性，安全无毒。其中Ⅱ号树脂在人体肠液中的溶解时间比较容易控制；Ⅲ号树脂成膜性能较好，外观细腻，光泽较Ⅱ号树脂为优。因此，采用Ⅱ号、Ⅲ号树脂混合使用可起到互补作用。很多中药片剂以Ⅱ号、Ⅲ号树脂混合包肠溶衣，取得了较满意的效果。使用时注意其黏性太强，包衣时要撒入适量滑石粉，以利衣膜的形成。

（3）其他包肠衣材料：聚乙烯醇酞酸酯（PVAP）、甲基丙烯酸共聚物、醋酸纤维素苯三酸酯（CAT）、羟丙基纤维素酞酸酯（HPMCP）等。

2. 包肠溶衣操作　可先将片芯用包糖衣法包到无棱角时，再加入肠溶衣溶液包肠溶衣到适宜厚度，最后再包数层粉衣层及糖衣层。也可直接在片芯上包肠溶性全薄膜衣。

任务四　片剂的质量评价与典型片剂举例

一、片剂的质量评价

片剂质量直接影响其应用后的有效性和安全性。因此，在片剂的生产过程中，从处方设计、原辅料的选用、生产工艺的制订、包装和贮存条件的确定等各个方面都应采取适宜措施，保证片剂质量。此外，成品还必须按《中国药典》（2010 年版）及其他有关药品标准的规定进行检查，经检查合格后方可供临床使用。有些项目如片剂的外观、硬度、片重差异等，在生产过程中需要进行定期检查，及时发现问题并及时解决。片剂一般需进行以下项目的质量检查：

(一) 外观检查

外观检查，片剂应完整光洁，色泽均匀，无色斑，无异物，并在规定的有效期内保持不变。

(二) 重量差异

检查方法：取供试品 20 片，精密称定总重量，求得平均片重后，再分别精密称定每片的重量，每片重量与标示片重相比较（凡无标示片重的片剂，与平均片重相比较），按照表 12-1 中的规定，超出重量差异限度的不得多于 2 片，并不得有 1 片超出限度的一倍。

表 12-1　片剂重量差异限度

标示片重或平均片重	重量差异限度
0.3 g 以下	±7.5%
0.3 g 及 0.3 g 以上	±5%

糖衣片的片芯应检查重量差异并符合规定，包糖衣后不再检查重量差异。除另有规定外，其他包衣片应在包衣后检查重量差异并符合规定。

(三) 崩解时限

片剂崩解时限，按照《中国药典》（2010 年版）一部（附录Ⅻ A）检查，应符合规定。

除另有规定外，取供试品 6 片，按规定方法检查，泡腾片应在 5 min 内崩解；药材原粉片各片均应在 30 min 内全部崩解；浸膏（半浸膏）片、糖衣片均应在 1 h 内全部崩解。

薄膜衣片的测定，可改在盐酸溶液（9→1 000）中进行检查，应在 1 h 内全部崩解。

肠溶衣片的测定，先在盐酸溶液（9→1 000）中检查 2 h，每片均不得有裂缝、崩解或软化现象；继将吊篮取出，用少量水洗涤后，每管加入挡板，在磷酸盐缓冲液（pH 值为 6.8）中进行检查，1 h 内应全部崩解。如有 1 片不能完全崩解，应另取 6 片复试，均应符合规定。

含片、咀嚼片不检查崩解时限。另外，凡规定检查溶出度、释放度或分散均匀性的片剂，不再进行崩解时限检查。

(四) 硬度与脆碎度

片剂应有足够的硬度，既能经受包装、运输等过程中的震动或摩擦而保持片剂的完整，又不影响片剂的崩解和药物的溶出。硬度和脆碎度虽然是片剂的重要质量指标，但目前各国药典中都未规定具体的检查方法和要求。生产中除采用经验检查法外，常用下列方法检查片剂硬度和脆碎度。

1. 硬度　常用硬度计或片剂四用仪进行测定。一般中药压制片硬度在 2～3 kg，化学药物压制片小片 2～3 kg，大片 3～10 kg。

2. 脆碎度　《中国药典》（2010 年版）规定了片剂脆碎度检查法，用于检查非包衣片的脆碎情况及其他物理强度。脆碎度是将一定量的药片精密称重后，放入脆碎度检查仪中检查，至规定时间取出药片，观察有无断裂、龟裂及粉碎的药片。如无碎裂，精密称定，将减失重量与原重量相比，要求减失重量不得超过 1%。

(五) 溶出度

溶出度系指活性药物从片剂、胶囊剂或颗粒剂等制剂在规定条件下溶出的速率和程

度。具体方法按《中国药典》(2010年版)二部附录溶出度测定法测定，应符合该品种具体规定。凡检查溶出度的制剂，不再进行崩解时限的检查。

需要测定溶出度的药物有以下几种：①含有在消化液中难溶的药物；②与其他成分容易相互作用的药物；③在久贮后易变为难溶性的药物；④剂量小、药效强、不良反应大的药物。

(六) 含量均匀度

含量均匀度系指小剂量片剂中每片含量符合标示量的程度。除另有规定外，片剂每片标示量不大于25 mg或主药含量不大于每片重量25%者，应检查含量均匀度。按照《中国药典》(2010年版)二部附录含量均匀度测定法测定，应符合规定。凡检查含量均匀度的片剂，不再检查重量差异。

(七) 其他

按照《中国药典》(2010年版)各品种项下的具体要求，还需进行定性鉴别、含量测定、微生物限度及发泡量检查等。

二、片剂的包装与贮藏

(一) 片剂的包装

片剂质量检查合格后，应选择适宜的包装材料严密包装，使片剂既能便于分发、使用和贮藏，又能免受外界因素的影响而提高药品稳定性，还能耐受运输时的撞击和震动等。

目前常用的片剂包装容器多由玻璃、塑料、纸塑、铝塑或铝箔等材料制成，应根据药物的性质，结合给药剂量、途径和方法等选择与应用。

片剂包装按剂量可分为多剂量和单剂量包装两种形式。

1. 多剂量包装　是指将多个剂量的一定数量的药片合装在一个容器中。常用的容器有玻璃瓶(管)、塑料瓶(盒)等。

2. 单剂量包装　是指将每个片剂单独包装。单剂量包装既可提高对产品的保护作用，又方便使用，且外形美观。单剂量包装常见的有以下两种形式：

(1) 泡罩式：是用底层材料(无毒铝箔)和热成型塑料薄板(无毒聚氯乙烯硬片)，经热压形成的水泡状包装，罩泡透明，坚硬而美观。

(2) 窄条式：是由两层膜片(铝塑复合膜、双纸铝塑复合膜等)经黏合或加压形成的带状包装。较罩泡式简便，成本也稍低。

(二) 片剂的贮藏

《中国药典》规定，片剂应密封贮藏，防止受潮、发霉、变质。除另有规定外，一般应将包装好的片剂贮存在阴凉(20 ℃以下)、通风、干燥处贮藏。对光敏感的片剂，应避光保存；受潮后易分解变质的片剂，应在包装容器内放入干燥剂(如干燥硅胶等)。

三、典型片剂举例

例1　牛黄解毒片

【处方】 人工牛黄5 g、雄黄50 g、石膏200 g、大黄200 g、黄芩150 g、桔梗100 g、冰片25 g、甘草50 g。

【制法】 以上8味，雄黄水飞成极细粉；大黄粉碎成细粉；人工牛黄、冰片研细；其

余黄芩等4味加水煎煮二次，每次2h，滤过，合并滤液，滤液浓缩成稠膏或干燥成干浸膏，加入大黄、雄黄粉末，制粒，干燥，再加入人工牛黄、冰片粉末，混匀，压制成1 000片（大片）或1 500片（小片），包糖衣或薄膜衣，即得。

【功能与主治】 清热解毒。用于火热内盛，咽喉肿痛，牙龈肿痛，口舌生疮，目赤肿痛。

【处方分析】 本品为半浸膏片，故不需加入稀释剂，直接用药材细粉与浸膏混合制粒。

【制备操作要点】 ①方中黄芩、石膏、桔梗、甘草采用共同水煎，药液浓缩成膏，其中的有效成分黄芩苷、桔梗皂苷皆能被提出。②大黄以原药材粉末于制粒前加入，可保留其泻下成分即结合状态的蒽醌，以保证其泻热通便的作用。③冰片、牛黄为贵重药，用量少。冰片具有挥发性，故以细粉加于干颗粒中，混匀压片，这样可以保证此二味药在片剂中的含量，有利于发挥疗效。此外，也可用β-环糊精包合冰片后压片，可以有效地防止冰片逸散，保证该片中冰片含量。

例2　止血定痛片

【处方】 三七120 g、煅花蕊石120 g、海螵蛸86 g、甘草86 g。

【制法】 以上4味，粉碎成细粉，混匀，加淀粉浆适量，制成颗粒，干燥，压制成1 000片，即得。

【功能与主治】 散瘀，止血，止痛。用于十二指肠溃疡疼痛、胃酸过多、出血属血瘀证者。

【处方分析】 ①本品为全粉末片，采用湿法制粒工艺制备。②淀粉浆在制备中起黏合剂的作用。

例3　北豆根片

【处方】 北豆根提取物120 g（相当于总生物碱30 g）。

【制法】 取北豆根提取物，加淀粉适量，混匀，制粒，干燥，加入硬脂酸镁适量，混匀，压制成1 000片或2 000片，包糖衣或薄膜衣，即得。

【功能与主治】 清热解毒，止咳，祛痰。用于咽喉肿痛，扁桃体炎，慢性支气管炎。

【处方分析】 本品为提纯片，北豆根提取物为药物，淀粉为填充剂和崩解剂，硬脂酸镁为润滑剂。

例4　维C银翘片

【处方】 金银花180 g、连翘180 g、荆芥72 g、淡豆豉90 g、淡竹叶72 g、牛蒡子108 g、芦根108 g、桔梗108 g、甘草90 g、马来酸氯苯那敏1.05 g、对乙酰氨基酚105 g、维生素C 49.5 g、薄荷油1.08 mL。

【制法】 以上13味，连翘、荆芥、金银花提取挥发油，药渣与淡竹叶、淡豆豉、芦根、桔梗、甘草加水煎煮二次，每次2h，滤过，合并滤液；牛蒡子用60%乙醇加热回流提取二次，每次4h，滤过，合并滤液，回收乙醇，加入石蜡使溶解，冷却至石蜡浮于液面，除去石蜡层。合并上述药液，浓缩至适量，干燥成干膏粉，与适量的辅料制成颗粒，加入上述挥发油及薄荷油混匀；对乙酰氨基酚、马来酸氯苯那敏和维生素C与适量的辅料混匀，制成颗粒，与上述颗粒压制成1 000片（双层片），包薄膜衣。或合并上述药液，浓缩成稠膏，加入适量的辅料，干燥，粉碎，干浸膏粉与对乙酰氨基酚和马来酸氯苯那敏

混匀，制成颗粒，加入上述挥发油及薄荷油，混匀，与维生素C压制成1 000片（夹心片或多层片），包糖衣或薄膜衣；或干浸膏粉与对乙酰氨基酚和用辅料包膜制成的维生素C微粒混匀，制成颗粒，干燥，加入马来酸氯苯那敏，混匀，加入上述挥发油及薄荷油，压制成1 000片，包糖衣或薄膜衣，即得。

【功能与主治】 疏风解表，清热解毒。用于外感风热所致的流行性感冒，症见发热、头痛、咳嗽、口干、咽喉疼痛。

【处方分析】 本品制备过程中可加入适量的填充剂（如淀粉、糖粉、糊精）和适量的润滑剂（如滑石粉），不宜选择硬脂酸镁作润滑剂。

【制备操作要点】 ①本处方组方成分较多，制备时需视药物的性质分别处理。含挥发物质成分的药材应用适当方法提取挥发油，有效成分耐热的采用煎煮法或回流法提取浓缩成浸膏。②维生素C遇热易分解失效，故应在压片前才加入干颗粒中混匀，或先将维生素C制成包衣颗粒后再与其他药物颗粒混匀压片，尽可能避免维生素C受分解破坏。③提取的挥发油和薄荷油以喷雾的形式与干颗粒混匀，需置适当密闭容器中适量时间，以使其充分渗透入干颗粒中。

知识拓展：泡腾片制粒新工艺

1. 泡腾片在制粒过程中的特殊性

（1）湿法制粒：应根据处方组成将酸和碱分别制粒，经整粒干燥后在压片前混合，以防酸和碱过早地反应释放出二氧化碳，而影响泡腾效果。

（2）颗粒干燥的温度：在泡腾辅料中，碳酸氢钠最常用，对温度最敏感，65 ℃以上即迅速分解，对泡腾片的口味和泡腾速度有很大的影响，故以碳酸氢钠的重量减失率对泡腾片的口味无影响时对应的最高温度为干燥温度，以45 ℃±5 ℃为干燥温度较适宜。

（3）泡腾片对压片环境的要求：泡腾片生产的过程中必须严格防止水分的吸收，颗粒与压片车间要控制空气的湿度和温度。控制的场所愈小愈好，相对湿度一般控制在20%～25%，温度18～21 ℃或15～25 ℃。

2. 泡腾片制备制粒新工艺

（1）采取聚乙烯吡咯烷酮（PVP）作黏合剂，酸碱混合制粒工艺。采取酸碱混合制粒，使酸碱得以充分混匀，故发泡量大而且速度平均、稳定。

（2）沸腾床制备法：将加工泡腾片所需的各种原料磨成细粉混合后放入沸腾床的热风中悬浮，向沸腾床中喷入适量水雾，使泡腾粉末发生轻微反应并使颗粒稍膨胀成为10～30目的粒子，然后收集彻底干燥的颗粒备用。此法最大的优点是可省去干燥炉、托盘以及研磨等工序，而且沸腾床最适于不间断连续化（批量）生产泡腾颗粒。

（3）聚乙二醇微囊包裹法：采用聚乙二醇（PEG）包合碳酸氢钠，有效地防止了泡腾片吸湿失效的问题。

思考题

1. 片剂的常用辅料有哪几类？各类在压片中起何作用？
2. 药物制粒的目的是什么？

3. 片剂的制备工艺有哪些？湿法制粒压片的工艺流程是什么？

4. 片剂的软材、湿颗粒、干颗粒分别应符合哪些要求？

5. 压片前为什么要整粒？压片前颗粒应做哪些处理？

6. 如何改善直接压片时药物粉末的可压性和流动性？

7. 中药片剂有哪几类？各如何制粒？

8. 压片过程中可能会出现哪些问题？如何解决？

9. 简述包糖衣的一般流程，并说明各衣层的包衣目的。

10. 片剂检查崩解时限的意义是什么？《中国药典》（2010年版）对片剂的崩解时限有何规定？

11. 片剂的质量检查项目有哪些？

（杨红宁）

项目十三　丸剂制备技术

教学目标

1. 能力目标：

熟练掌握塑制法制备丸剂的操作；能根据药料的性质与辅料选择适宜的制备方法，能对各类丸剂进行质量评价；对丸剂制备中出现的质量问题能找出原因，并提出解决措施。

2. 知识目标：

能掌握丸剂的含义及特点，泛制法、塑制法和滴制法制备丸剂的工艺过程和操作要点，以及丸剂的包衣技术；熟悉丸剂的赋形剂种类、蜂蜜的炼制、丸剂的质量检查项目；了解丸剂包装与贮藏。

任务一　基础知识

一、丸剂的含义

丸剂系指饮片细粉或提取物，加适宜的黏合剂或其他辅料制成的球形或类球形固体制剂，主要供内服。

丸剂是中药传统剂型之一。《五十二病方》中已有对丸剂的记述，《伤寒杂病论》、《金匮要略》中有用蜂蜜、糖、淀粉糊、动物药汁作丸剂黏合剂的记载，金元时代开始有丸剂包衣，金元四大家之一的李东垣所言："丸者缓也，不能速去病，舒缓而治之也"，是对丸剂作用特点的系统总结。20 世纪 80 年代以来，随着科技的进步和制药机械工业的发展，中药丸剂逐步摆脱了手工作坊式制作，发展成为工厂化、机械化生产。目前丸剂仍是中成药的主要品种，据统计其品种数约占临床所用中成药的 1/5，尤其是浓缩丸、滴丸、微丸等新型丸剂，由于制法简便、服用剂量小、疗效好，越来越受到人们的重视。

二、丸剂的特点

丸剂根据其类型不同，体现出以下特点：

1. 作用持久　传统的水丸、蜜丸、糊丸、蜡丸内服后在胃肠道中溶散缓慢，逐渐释放药物，吸收显效迟缓，作用持久。

2. 药效迅速　某些新型丸剂由于是药物提取的有效成分或化学物质与水溶性基质制

成，故溶化迅速奏效快，如滴丸等。

3. 可缓和某些药物的毒副反应　有些毒、剧、刺激性药物，可通过选用赋形剂，如制成糊丸、蜡丸，以延缓其吸收，减弱其毒性和不良反应。

4. 能容纳多种形态的药物　丸剂制备时能容纳固体、半固体的药物，还能容纳黏稠性的液体药物。并可利用包衣来掩盖药物的不良臭味，或调节丸剂的溶散时限及药物的释放。

5. 生产技术和设备简单　适合基层医疗单位自制。

同时，丸剂也具有以下缺点：传统丸剂服用剂量大，小儿服用困难；水丸溶散时限难以控制；原料多以原粉入药，微生物易超标等。

三、丸剂的分类

1. 根据赋形剂分类　可分为水丸、蜜丸、水蜜丸、糊丸、蜡丸。

2. 根据制法分类　可分为泛制丸、塑制丸、滴制丸。

此外，《中国药典》（2010 年版）一部中还收载有浓缩丸、微丸。

任务二　水丸制备技术

一、水丸的含义与特点

水丸系指饮片细粉以水（或根据制法用黄酒、醋、稀药汁、糖液等）为黏合剂制成的丸剂。一般用泛制法制备。

水丸具有以下特点：

（1）以水或水性液体为黏合剂，在体内易溶散、吸收，显效较蜜丸、糊丸、蜡丸快。

（2）在制备时可分层泛入，可将一些易挥发、有刺激气味、性质不稳定的药物泛入内层，也可将速释药物泛入外层，缓释药物泛入内层，或将药物分别包衣，使之在不同部位释放，从而更好地发挥药效。

（3）水丸表面致密光滑，既便于吞服又不易吸潮，利于保管贮存。

（4）生产设备简单，可大量生产。但水丸制备时间长，易污染，对主药含量及溶散时限较难控制。

二、水丸的赋形剂

水丸常用以下几种赋形剂：

1. 水　用水作润湿剂制成的丸剂，经过干燥即可除去水分，不增加原处方的成分和制剂的体积，又可以使丸剂易于溶散。凡临床治疗上无特殊要求，处方中未明确赋形剂的种类，药物遇水不变质的药粉，均可以水作润湿剂制丸。但如果处方中有强心苷类药材，如洋地黄、福寿草等，则不宜用水湿润，因为水能使原药材中的酶逐渐分解强心苷。水无防腐力，故用水做润湿剂的丸剂应注意避免微生物的污染。

2. 酒　一般是指黄酒，有时也用白酒。各种酒含有不同浓度的乙醇，能润湿药粉中

的树脂、油脂等成分而产生丸块的黏性，是良好的润湿剂。含醇量高的酒有杀菌作用，使药物在制丸过程中不容易受到微生物的污染。酒易于挥发，成丸后容易干燥。中医还认为酒有活血通经、引药上行及降低药物寒性的作用，故舒筋活血类药物制丸常用酒作赋形剂。

3. 醋　药用以米醋为主（含乙酸3%～5%）。醋既能润湿药粉产生黏性，又能使药材中生物碱等成分变成盐类，有助于碱性成分的溶出而提高疗效。中医还认为醋能散瘀血、消肿痛，入肝经，故散瘀止痛的药丸常以醋作赋形剂。

4. 药汁　是指利用处方中某些药物的水煎液（或鲜汁）作润湿剂，既有利于保存药性，又有一定的黏性便于制丸。如含有纤维较多的药材如大腹皮、千年健等可用煎汁制丸；含有新鲜的药材如生姜、大葱等可压汁制丸。

三、水丸对原料的要求

在制备水丸工艺中，各环节对药粉的要求不尽相同。用于起模的药粉，通常过五号筛，黏性应适中。供加大成型的药粉，除另外规定外，应用细粉（过五号筛）或最细粉（过六号筛）。盖面时，应用最细粉，或根据处方规定选用方中特定药材的最细粉。药粉过细影响溶散时限，过粗则丸粒表面粗糙，有花斑和纤维毛，甚至会导致其外观质量不合格。

四、水丸的制备工艺流程和方法

（一）水丸制备工艺流程

水丸一般用泛制法制备。泛制法系指在转动的适宜容器或机械中，将饮片细粉与赋形剂交替加入，不断翻滚，使粉粒逐渐增大的一种制丸方法。我国传统方法是用泛丸匾（又称打盘）手工泛丸，其劳动强度大、产量低、易被微生物污染，故仅小量生产或特殊品种制备时才用此法。目前工业大生产中用机器泛丸，其工艺流程如图13－1所示。

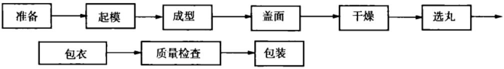


图13－1　水丸制备工艺流程

（二）制备方法

1. 原辅料的准备　除另有规定外，通常将药物粉碎，过六号筛，备用。某些纤维性组成较多或黏性过强的药物，不易粉碎或不适泛丸时，须先将其加水煎煮，提取有效成分的煎汁作润湿剂，以供泛丸应用；动物胶类如阿胶、龟板胶等，可加水加热熔化，稀释后泛丸应用；树脂类药物如乳香、没药、阿魏、安息香等，可用适量黄酒溶解，以代水作润湿剂泛丸。处方中适于粉碎的药材应经净选，炮制合格后粉碎。

2. 起模　系指制备丸粒基本母核的操作。模子是利用水的润湿作用诱导出药粉的黏性，使药粉之间相互黏结成细小的颗粒，并在此基础上层层增大而成的丸模。起模是泛丸成型的基础，是制备水丸的关键。起模的方法有药粉加水起模、湿粉制粒起模、喷水加粉

起模 3 种，起模用粉量因处方药物的性质和丸粒的规格有所不同。

（1）药粉加水起模：是先将所需起模用粉的一部分置包衣锅中，开动机器，药粉随机器转动，用喷雾器喷水于药粉上，借机器转动和人工搓揉使药粉分散，全部均匀地受水湿润，继续转动片刻，部分药粉成为细粒状，再撒布少许干粉，搅拌均匀，使药粉黏附于细粒表面，再喷水湿润。如此反复操作至模粉用完、取出、过筛分等即得丸模。

（2）湿粉制粒起模：是将起模用的药粉放包衣锅内喷水，开动机器滚动或搓揉，使粉末均匀润湿，使成手握成团，松之即散的软材状，用 8～10 目筛制成颗粒。将此颗粒再放入糖衣锅内，略加少许干粉，充分搅匀，继续使颗粒在锅内旋转摩擦，撞去棱角成为圆形，取出过筛分等即得。

（3）喷水加粉起模：是取起模用的冷开水将锅壁湿润均匀，然后撒入少量药粉，使均匀地黏于锅壁上，然后用塑料刷在锅内沿转动相反方向刷下，使它成为细小的颗粒，包衣锅继续转动再喷入水，加入药粉，在加水加粉后搅拌、搓揉，使黏粒分开。如此反复操作，直至模粉全部用完，达到规定标准，过筛分等即得丸模。

3. 成型　系指将已经筛选均匀的丸模，逐渐加大至接近成品的操作。将模子置泛丸锅中，加水使模子湿润后，加入药粉旋转，使药粉均匀黏附于丸模上，再加水加粉，如此反复操作，直至制成所需大小的丸粒。

丸粒加大过程中的注意事项：①加水加粉要分布均匀，用量适中，并不断用手在锅口搓碎粉块、叠丸；由里向外翻拌，使丸粒均匀增大。②对质地特别黏的品种，要随时注意丸粒的圆整度，并防止打滑、结饼。③丸粒在锅内转动时间要适当。过短则丸粒松散，在贮存过程中易破碎，易吸潮发霉；过长则丸粒太紧实，服后难于溶散。④含忌铜的药物如朱砂、硫黄以及含酸性成分等的丸剂，不能用铜制包衣锅起模与泛丸，可用不锈钢制的包衣锅制作，以免因化学变化而使丸药表面变色或增加对人体的有害成分。

4. 盖面　将已经增大，筛选均匀的丸粒，用余粉或特制的盖面用粉等加大到粉料用尽的过程。其作用是使整批投产成型的丸粒大小均匀，色泽一致，并提高其圆整度和光洁度。常用的盖面方法有：

（1）干粉盖面：潮丸干燥后，丸面色泽较其他盖面浅，接近于干粉本色。干粉盖面，应在加大前先用 100 目筛，从药粉中筛取极细粉供盖面用，或根据处方规定，选用方中特定的药物细粉盖面。

（2）清水盖面：方法与干粉盖面相同，但最后以冷开水充分润湿打光，并迅速取出，立即干燥，否则成丸干燥后色泽不一。成品色泽仅次于干粉盖面的丸粒。

（3）清浆盖面："清浆"是指用药粉或废丸粒加水制成的药液。某些丸剂对成丸色泽有一定要求，但用干粉和清水盖面都难达到目的时可采用此法。本法与清水盖面相同，唯在盖面用水中加适量干粉，调成粉浆，待使丸面充分润湿后迅速取出。

5. 干燥　泛制丸含水量大，易发霉，应及时干燥。《中国药典》（2010 年版）规定水丸的含水量不得超过 9%，干燥温度一般应在 80 ℃以下。含挥发性药材的水丸，应控制在50～60 ℃。多采用烘房、烘箱干燥。

6. 选丸　为保证丸粒圆整、大小均匀、剂量准确，丸粒干燥后，可用手摇筛、振动筛、滚筒筛、检丸器及连续成丸机组等筛选分离。

知识链接：影响泛制丸溶散时限超标的主要因素

泛制丸的溶散时限超标是泛制丸一个贯穿于整个生产工艺过程中的综合性问题，主要受以下因素影响：

（1）药材性质：若泛丸处方的药材含黏液汁、树胶、糖类等黏性成分多者，制成的丸剂往往坚实。特别是干燥以后，水分不易从丸剂表面渗透到内部因而延长溶散时限。

（2）含水量：泛制丸中含水量过低，丸剂比表面小，表面的相对孔隙也减少，丸剂较为坚硬，外界的水分也不易进入而溶散时限延长。一般认为泛丸的含水量以6%～10%为宜。

（3）原辅料规格与用量：与药材粉末的粒度、湿润剂、黏合剂的用量有关。泛制丸的药粉粒度在80～100目之间时溶散时限较为理想。泛丸时所用的湿润剂或黏合剂对丸剂的溶散时限也有较大影响，一般来说，它们溶散的难易是：酒醋丸<水泛丸<蜜泛丸<药汁泛丸<浓缩丸。

（4）操作：以往泛制丸多用手工操作，而现在生产厂家多采用包衣锅泛制，经验证明：在包衣锅转速固定的条件下，每次加粉量增多，缩短加粉时间，加快成丸速度，可使药丸中保持一定的孔隙度，大大改善泛制丸的溶散时限。若包衣锅转动过久，则成丸坚实，溶散时限延长。

（5）干燥方法、温度和速度：以真空干燥最好，自然干燥次之，烘房干燥较差。温度以75℃为宜。但真空干燥温度较低不易达到灭菌的目的，自然干燥时间长，易污染。目前生产企业仍以常压烘房干燥为主，对含淀粉多的水丸尤为适合。

五、水丸制备中常见质量问题及解决方法

水丸的制作是一种难度较大的制剂工艺技术，其整个操作过程长且复杂，由于在制作过程中许多因素需要经验掌握，无法量化，因此在生产过程中容易出现一些问题。

1. 起模难　解决方案：在实际操作中可以使用煎煮过的小米做模。小米的用量，以50 g/kg为准。

2. 水丸大小不均匀　在泛制水丸的初期阶段，因丸粒较小，洒水、加粉量均宜少；否则，极易形成新的小药粒，最终导致丸粒大小不均匀。

解决方案：在泛制水丸的初期阶段，如果小药粒已形成，可选用药筛将其筛出。随着药粒的增大，相应的加水，加粉量可增大，如锅中最大丸已接近成型，而小丸太小且数量较多时，可以将大丸先筛出，等锅内小丸增至与筛出大丸相当时，再将大丸倒入锅中一起加工至成型。

3. 干燥过程中容易出现的问题　①由于丸粒厚度不均匀、烘箱温度不稳定、水丸物料不及时翻搅，都造成"焦丸"现象。②在丸粒干燥的起始阶段，若水分蒸发过快，在粉粒外层的液体变薄，粉粒之间内聚力骤增，收缩作用增加，造成丸粒压缩变硬。③温度过高（>80℃）时，湿丸中的淀粉类易糊化，黏性增加，不利于丸粒的溶散。

解决方案：在烘箱的不锈钢盘中铺丸时厚度应尽量均匀，并在药物干燥的过程中及时翻搅。在条件允许的情况下，为干燥箱装鼓风装置，使干燥箱内各处温度一致。湿丸烘干温度应由低至高逐渐自然升温至各品种应控制的规定温度（最高温度≤80℃），如果药品

中含较多挥发性成分，温度还应再降低。

六、典型水丸举例

例 逍遥丸

【处方】 柴胡 50 g、当归 50 g、白芍 50 g、白术（炒）50 g、茯苓 50 g、甘草（蜜炙）40 g、薄荷 10 g。

【制法】 以上 7 味，粉碎成细粉，过筛，混匀。另取生姜 50 g，分次加水煎煮，滤过，用煎出液泛丸，干燥，即得。

【功能与主治】 本品疏肝健脾，养血调经。用于肝气不舒，胸胁胀痛，头晕目眩，食欲减退，月经不调。

【制备操作要点】 ①在制备中起模是关键，逍遥丸应用水起模，丸模制成后，再用生姜煎出液加大成型，进行泛制。②因处方中有薄荷，含有挥发性成分，故干燥时的温度不宜过高，应控制在 50～60 ℃。

任务三 蜜丸制备技术

一、蜜丸的含义与规格

蜜丸系指饮片细粉以蜂蜜为黏合剂制成的丸剂。其中每丸重量在 0.5 g（含 0.5 g）以上的称大蜜丸，每丸重量在 0.5 g 以下的称小蜜丸。

二、蜂蜜的选择与处理

蜂蜜是蜜丸剂的主要赋形剂，其主要成分是葡萄糖和果糖，另含有少量蔗糖、有机酸、挥发油、维生素、酶类、乙酰胆碱、无机盐等营养成分。蜂蜜既益气补中，又可缓急止痛；既能滋润补虚，又能止咳润肠；还能起解毒、缓和药性、矫味矫臭等作用。

（一）蜂蜜的选择

选择蜂蜜的目的是为了保证蜜丸的质量，使制成的蜜丸柔软，丸粒光滑、滋润，且贮存期内不变质。一般来说，白荆条花、刺槐花、荔枝花、椴树花蜜为佳；梨花、芝麻花蜜也较好；苜蓿花、枣花、油菜花等蜜则较次；乌桕花及杂花蜜则更次；荞麦花蜜则最次，列为等外品。

蜂蜜由于蜜源不同，其外观形态和各种成分含量也不相同，结合《中国药典》指标与生产实践，用于制备蜜丸的蜂蜜应选用半透明、带光泽浓稠的液体，呈乳白色或淡黄色，25℃时相对密度应在 1.349 以上，还原糖不得少于 64.0%。

（二）蜂蜜的炼制

蜂蜜的炼制是指蜂蜜加热熬炼至一定程度的操作。炼制蜂蜜的目的是为了除去杂质、降低水分含量、破坏酶类、杀死微生物、增加黏性等。根据处方中药材性质，选用不同炼制程度的蜂蜜。

1. 嫩蜜 将蜂蜜加热至 105～115 ℃，其含水量为 17%～20%，相对密度为 1.35 左

右，色泽无明显变化，稍有黏性。嫩蜜适合于含较多油脂、黏液质、胶质、糖、淀粉、动物组织等黏性较强的药材制丸。

2. 中蜜　又称炼蜜，是将嫩蜜继续加热，温度达到116～118℃，其含水量为14%～16%，相对密度为1.37左右，用手捻有黏性，当两手指分开时无白丝出现。中蜜适合于黏性中等的药材制丸，大部分蜜丸采用中蜜制丸。

3. 老蜜　将中蜜继续加热，温度达到119～122℃，含水量在10%以下，相对密度为1.40左右，出现红棕色光泽较大气泡，手捻之甚黏，当两手指分开出现长白丝，滴入水中成珠状（滴水成珠），老蜜黏合力很强，适合于黏性差的矿物性和纤维性药材制丸，否则丸剂表面粗糙，不滋润。

三、蜜丸的制备工艺流程和方法

（一）蜜丸的制备工艺流程

生产中蜜丸多用塑制法制备，其工艺流程如图13-2所示。

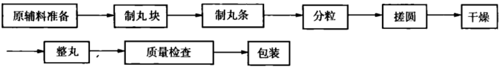


图13-2　蜜丸的制备工艺流程

（二）制备方法

1. 原辅料的准备　首先按照处方将所需的药材挑选清洁、炮制合格，称量配齐，干燥、粉碎、过筛，混合使成均匀细粉。如方中有毒、剧、贵重药材时，宜单独粉碎后再用等量递增法与其他药物细粉混合均匀。

2. 制丸块　制丸块又称和药、合坨。这是塑制法的关键工序，丸块的软硬程度及黏稠度，直接影响丸粒成型和在贮存中是否变形。将已混合均匀的药材细粉加入适量的炼蜜，用带有S形桨的混合机（单桨或双桨）充分混匀，制成软硬适宜、具有一定可塑性的丸块。

3. 制丸条、分粒与搓圆　大生产中多采用机器制丸，随着自动化程度提高，制药机械亦不断地改革进步，常用的有滚筒制丸机和光电自控制丸机等，另有中药自动制丸机，可制备蜜丸、水蜜丸、浓缩丸、水丸，实现一机多用。

4. 干燥　为防止蜜丸霉变，成丸也常进行干燥，采用微波干燥、远红外辐射干燥，可达到干燥和灭菌的双重效果。蜜丸一般成丸后应立即分装，以保证丸药的滋润状态。

知识链接：影响丸块质量的因素

1. 炼蜜程度　应根据处方中药材的性质、粉末的粗细、含水量的高低、空气温湿度等，决定所需黏合剂的黏性强度来炼制蜂蜜。否则，蜜过嫩则粉末黏合不好，丸粒搓不光滑；蜜过老则丸块发硬，难以搓丸。

2. 和药蜜温　一般处方用热蜜和药。如处方中药材含有较多树脂、胶质、糖、油脂类的成分，黏性较强且遇热易熔化，加入热蜜后熔化，丸块黏软，不易成型，冷后又变硬，不利制丸，服用后丸粒不易溶散，故此类药粉和药蜜温应以60～80℃为

宜；又如若处方中含有冰片、麝香等芳香挥发性药物，应采用温蜜；若处方中含有大量的叶、茎、全草或矿物性药材，粉末黏性很小，则须用老蜜，趁热加入。

3. 用蜜量　药粉与炼蜜的比例也是影响丸块质量的重要因素，一般是1∶1～1∶1.5。

(三) 水蜜丸制备技术

水蜜丸系指饮片细粉以蜂蜜和水为黏合剂制成的丸剂。

1. 水蜜丸的特点　丸粒小，光滑圆整，易于吞服，水蜜丸多以炼蜜用开水稀释后为黏合剂，同蜜丸相比，节约蜂蜜而降低成本，并利于贮存。

2. 水蜜丸的制备方法　可采用塑制法和泛制法制备。采用塑制法制备时，同样需要注意药粉的性质与蜜水的比例、用量。一般药材细粉黏性中等，每100 g细粉用炼蜜40 g左右，其加水量按炼蜜∶水＝1∶(2.5～3.0)，将炼蜜加水，搅匀，煮沸，滤过，即可。如含糖、淀粉、黏液质、胶质类较多的药材细粉，需用低浓度的蜜水为黏合剂，每100 g药粉用炼蜜10～15 g；如含纤维和矿物质较多的药材细粉，则每100 g药粉须用炼蜜50 g左右。

采用泛制法制备时，应注意起模时用水，以免黏结。加大成型时为使水蜜丸的丸粒光滑圆整，蜜水加入的方式应按低浓度→高浓度→低浓度的顺序依次加入，即先用浓度低的蜜水加大丸粒，待逐步成型时，用浓度稍高的蜜水，已成型后，再改用浓度低的蜜水撞光。否则，因蜜水浓度过高，造成黏结。由于水蜜丸中含水量高，成丸后应及时干燥，防止发霉变质。

四、塑制丸常发生的质量问题与解决方法

1. 变硬　在贮存过程中变硬，主要有以下原因：①用蜜量不足；②合坨时蜜温较低；③蜜炼得过老；④含胶类药比例较多时且合坨蜜温过高而使其烊化冷后又凝固。解决方法：针对原因，调整用蜜量、控制合坨时蜜温以及炼蜜程度即可解决。

2. 表面粗糙　主要有以下原因：①药料中含纤维多；②药料中含矿物或贝壳类药过多；③药粉过粗；④加蜜量少且混合不匀；⑤润滑剂用量不足。解决方法：一般是采取将药料粉碎得更细些，加大用蜜量，用较老的炼蜜，给足润滑剂等办法解决。亦可将纤维多的、矿物药等药味加以提取，浓缩成膏兑入炼蜜中。

3. 皱皮　蜜丸在一定时间后，在其表面呈现皱褶，称为皱皮或脱皮。常有以下原因：①炼蜜较嫩而含水分多，当水分蒸发后蜜丸萎缩；②包装不严，蜜丸在湿热季节吸潮，而在干燥季节水分蒸发，使蜜丸反复产生胀缩现象而造成；③润滑剂使用不当。解决方法：将蜜炼至适宜程度，控制适当的含水量，加强包装使之严密。

4. 反砂　蜜丸在一定时间后，在蜜丸中有糖等结晶析出，将此现象称为"反砂"。其原因如下：①蜂蜜质量欠佳，含果糖少；②合坨不均匀；③蜂蜜炼制不到程度。解决方法：改善蜂蜜质量，合坨充分，控制炼蜜程度。

5. 发霉生虫　蜜丸在存放过程中发生发霉、生虫、生螨。主要原因如下：①药料处理不干净，残留微生物或虫卵等；②药料在粉碎、过筛、合坨、制丸及包装等操作中污染；③包装不严密，在贮存中污染。解决方法：可采用清洗物料、控制丸剂含水量、应用灭菌技术和添加抑菌剂等方法解决。

五、典型蜜丸举例

例 1　六味地黄丸

【处方】 熟地黄 80 g、山茱萸（制）40 g、牡丹皮 30 g、山药 40 g、茯苓 30 g、泽泻 30 g。

【制法】 以上 6 味，粉碎成细粉，过筛，混匀。每 100 g 粉末加炼蜜 30～35 g 与适量的水，泛丸，干燥，制成水蜜丸，即得。

【功能与主治】 滋阴补肾。用于肾阴亏损，头晕耳鸣，腰膝酸软，骨蒸潮热，盗汗遗精，消渴。

【制备操作要点】 ①牡丹皮以生品入药，丹皮酚含量高于炮制品。②采用分光光度法测定牡丹皮含量，含牡丹皮以丹皮酚（$C_9H_{10}O_3$）计，水蜜丸每克不得少于 1.0 mg。采用薄层色谱扫描法测定山茱萸含量，含山茱萸以熊果酸（$C_{30}H_{48}O_3$）计，水蜜丸每克不得少于 0.2 mg。

例 2　牛黄解毒丸

【处方】 牛黄 2.5 g、雄黄 25 g、石膏 100 g、大黄 100 g、黄芩 75 g、桔梗 50 g、冰片 12.5 g、甘草 2.5 g。

【制法】 以上 8 味，除牛黄、冰片外，雄黄水飞成极细粉；其余石膏等 5 味粉碎成细粉；将牛黄、冰片研细，与上述细粉配研，过筛，混匀。每 100 g 粉末加炼蜜 100～110 g 制成大蜜丸，即得。

【功能与主治】 清热解毒。用于火热内盛，咽喉肿痛，牙龈肿痛，口舌生疮，目赤肿痛。

【制备操作要点】 ①方中牛黄、冰片、雄黄需单独粉碎为极细粉，与其他细粉配研，混匀，药粉黏性适中，故采用炼蜜制丸，即得。②处方中有冰片，和药时炼蜜的温度不宜太高。③采用高效液相色谱法测定黄芩含量，每丸含黄芩以黄芩苷（$C_{21}H_{18}O_{11}$）计，不得少于 20.0 mg。

任务四　浓缩丸制备技术

一、浓缩丸的含义和特点

浓缩丸系指饮片或部分饮片提取浓缩后，与适宜的辅料或其余饮片细粉，以水、蜂蜜或蜂蜜和水为黏合剂制成的丸剂，又称药膏丸、浸膏丸。浓缩丸根据所用黏合剂的不同，分为浓缩水丸、浓缩蜜丸和浓缩水蜜丸。

浓缩丸是目前丸剂中较好的一种剂型，其特点是药物全部或部分经过提取浓缩，体积缩小，易于服用和吸收，发挥药效好；同时利于保存，不易霉变。如六味地黄丸，《中国药典》规定大、小蜜丸一次口服 9 g，制成浓缩丸后仅服 2.6 g，服用量为蜜丸的 1/4。

二、浓缩丸制备方法

浓缩丸的制备方法有泛制法和塑制法两种：

1. 泛制法　水丸型浓缩丸采用泛制法制备。取处方中部分药材提取浓缩成膏，做黏合剂，其余药材粉碎成细粉用于泛丸；或用稠膏与细粉混合成块状物，干燥后粉碎成细粉，再以水或不同浓度的乙醇为润湿剂泛制成丸。具体操作同水丸。

2. 塑制法　蜜丸型浓缩丸采用塑制法制备。取处方中部分药材提取浓缩成膏，做黏合剂，其余药材粉碎成细粉，再加入适量的炼蜜，混合均匀，再制丸条，分粒，搓圆，即得。具体操作同蜜丸。

三、典型浓缩丸举例

例　安神补心丸

【处方】 丹参 150 g、五味子（蒸）75 g、石菖蒲 50 g、安神膏 280 g。

【制法】 安神膏系取合欢皮、菟丝子、墨旱莲各 3 份及女贞子（蒸）4 份、首乌藤 5 份、地黄 2 份、珍珠母 20 份，混合，加水煎煮两次，第一次 3 h，第二次 1 h，合并煎液，滤过，滤液浓缩至相对密度为 1.21（80～85 ℃）。将丹参、五味子、石菖蒲粉碎成细粉，按处方量与安神膏混合制丸，干燥，打光或包糖衣，即得。

【功能与主治】 养心安神。用于治疗阴血不足引起的心悸失眠、头晕耳鸣。

【制备操作要点】 ①使用的安神膏浓缩程度要适宜，以保证与其他药粉混合后丸块黏度适中。②用塑制法制丸，该丸剂制备完成后需要及时干燥。

任务五　其他丸剂制备技术

一、糊丸与蜡丸制备技术

（一）糊丸与蜡丸的含义及特点

糊丸系指饮片细粉以米粉、米糊或面糊等为黏合剂制成的丸剂。糊丸在胃内溶散迟缓，释药缓慢，故可延长药效。同时能减少药物对胃肠道的刺激，故适宜于含有毒性或刺激性较强的药物制丸。

蜡丸系指饮片细粉以蜂蜡为黏合剂制成的丸剂。蜂蜡含软脂酸蜂酯约 80%，游离的二十七酸约 15%。主要成分极性小，不溶于水，制成丸剂后在体内释放药物极慢，可延长药效，并能防止药物中毒或防止对胃肠道的强烈刺激。

（二）糊丸与蜡丸的制备方法

糊丸可用泛制法与塑制法制备。因用泛制法制备的糊丸较用塑制法制备的糊丸溶散快，故泛制法为常用制法。糯米粉、黍米粉、面粉和神曲粉皆可用来制糊，但以糯米粉糊黏合力最强，面粉糊使用较广泛，黏合力也较好。

泛制法制备糊丸时应注意：①因为面糊、米糊黏性过大，起模时必须以水起模，在加大成型过程中，再逐渐将稀糊泛入。②糊中若有块状物必须滤过除去，以防泛丸时粘连。③控制糊粉的用量，因为糊丸中糊粉的多少及糊的稀稠直接影响糊丸的质量。

塑制法制备糊丸的方法与小蜜丸相似，只是以糊代替炼蜜。制备时先制好需用的糊，稍凉倾入药材细粉中，充分搅拌，揉搓成丸块，再制成丸条，分粒，搓圆即成。

蜡丸常采用塑制法制备。将精制的蜂蜡，加热熔化，凉至 60 ℃左右，待蜡液开始凝固，表面有结膜时，加入药粉，迅速搅拌至混合均匀，趁热制丸条、分粒、搓圆。制备时应注意：①蜂蜡要精制，即将蜂蜡加适量水加热熔化，搅拌使杂质下沉，静置，冷后取出上层蜡块，刮去底面杂质，反复几次即得。②制备时应控制温度，因为蜂蜡本身黏性小，主要利用它熔化后能与药粉混合均匀，当接近凝固时具有可塑性而制丸。温度过高、过低，药粉与蜡易分层，无法混匀。整个制丸操作须保温 60 ℃。③应控制蜂蜡用量，通常情况，药粉与蜂蜡比例为 1∶(0.5～1)。若植物性药材多，药粉黏性小，用蜡量可适当增加；含结晶水的矿物药多，用蜡量应适当减少。

二、微丸制备技术

(一) 微丸的含义及特点

微丸系指直径小于 2.5 mm 的各类球形或类球形的药剂。其具有外形美观，流动性好；含药量大，服用剂量小；释药稳定、可靠、均匀、比表面积大，溶出快，生物利用度高等特点。

中药制剂中早就有微丸制剂，如“六神丸”、“喉症丸”、“牛黄消炎丸”等制剂均具有微丸的基本特征。目前许多缓释、控释胶囊如“新康泰克”等都是将微丸装入胶囊开发成的新制剂，一些普通制剂如“伤风感冒胶囊”等也开始采用微丸制剂技术。

知识链接：微丸的形成机制

微丸的形成机制可分为成核、聚结、层结和磨蚀转移 4 个过程。微丸的形成是这 4 个过程相互渗透、相互作用的结果。

1. 成核过程　是将液体加入药粉中形成丸核，这一过程主要是靠液桥作用完成的。

2. 聚结过程　是丸核随机碰撞形成较大粒子的过程，主要通过液滴状态丸核的结合作用完成的，只有表面稍带过量水分的核才能发生有效碰撞。

3. 层结过程　是在成核体系中加入药粉使核成长的过程。

4. 磨蚀转移过程　是丸心在相互撞击过程中，物质从一个丸心表面剥落而黏附到另一个丸心表面的过程，随时间延长，磨蚀转移变化逐渐变小。

(二) 微丸的制备方法

微丸有多种制备方法，其实质都是将药物与适宜辅料混合均匀，制成完整、圆滑、大小均一的小丸。

1. 滚动成丸法　亦称波动成丸法、泛丸法。主要是应用包衣锅滚转制备丸剂的方法。

2. 离心-流化造丸法　药物以溶液、混悬液或干燥粉末的形式沉积在预制成型的丸核表面的制备方法，多在流化床中制备。

3. 挤压-滚圆成丸法　将药物与辅料制成可塑性湿物料，放入挤压机械中挤压成高密度条状物，在滚圆机中打碎成颗粒，逐渐滚成圆球形，即得微丸。

4. 喷雾干燥成丸法　包括喷雾干燥和喷雾冷冻两种方法。将热融物、溶液或混悬液喷雾形成球形颗粒，即得微丸。

三、滴丸制备技术

（一）滴丸的含义与特点

1. 滴丸的含义　滴丸剂系指饮片经适宜的方法提取、纯化后与适宜的基质加热熔融混匀，滴入不相混溶的冷凝介质中制成的球形或类球形制剂。主要供口服，也可外用（如眼、耳、鼻、直肠、阴道用滴丸）。

滴丸剂主要有两类：一类是将油性成分分散在基质中，用滴制法制备；另一类是将不溶于水、溶出速度慢、吸收不好的药物采用固体分散技术制备滴丸，这一类一直是目前研究的热点。

2. 滴丸的特点　①药物在基质中分散度高，所以起效迅速、生物利用度高、不良反应小。②可将液体药物制成固体剂型，便于服用和运输。如牡荆油滴丸、芸香油滴丸等。③能增加药物的稳定性。因药物与基质熔合后，与空气的接触面积减小，故不易氧化和挥发，基质又是非水溶性物质，所以也不易引起水解。④生产设备简单、操作容易，重量差异较小，成本低，无粉尘，有利于劳动保护。⑤给药途径广泛，可根据需要制成内服、外用、缓释、控释或局部治疗等多种类型的滴丸剂。

（二）滴丸的基质

滴丸剂中除主药和附加剂以外的辅料称为基质，它是药物的载体与赋形剂。它与滴丸的形成、溶散时限、溶出度、稳定性、药物含量等有密切关系。

1. 基质应具备的条件　基质应具有良好的化学惰性，性质稳定，不与主药发生化学反应，也不影响主药的疗效及主药的检测，对人体无害且熔点较低，在60～100℃温度下能熔化成液体，遇冷却液又能立即凝固，并且在室温下仍能保持固体状态。

2. 常用基质

（1）水溶性基质：有聚乙二醇类、泊洛沙姆、硬脂酸聚烃氧（40）酯、明胶等。

（2）非水溶性基质：有硬脂酸、单硬脂酸甘油酯、氢化植物油、十八醇（硬脂醇）、十六醇（鲸蜡醇）等。

（三）滴丸冷凝液的选择

冷却滴出的液滴，使之冷凝成固体丸剂的液体称为冷凝液。在实际应用中，根据基质的性质选择冷凝液。

1. 冷凝液选择的条件　必须安全无害，与主药和基质不相混溶，不起化学反应，有适宜的相对密度和黏度，可以使形成滴丸的液滴在冷凝液中缓缓下沉或上浮，有足够时间进行冷凝，保证成型完好。另外，还要有适宜的表面张力，保证在滴制过程中能顺利形成滴丸。

2. 冷凝液分类　一类是水溶性冷凝液，常用的有水或不同浓度的乙醇等，适用于非水溶性基质的滴丸；另一类是非水溶性冷凝液，常用的有液状石蜡、二甲基硅油、植物油、汽油或它们的混合物等，适用于水溶性基质的滴丸。

（四）滴丸的制备工艺流程和方法

1. 滴丸的制备工艺流程　滴丸采用滴制法制备，是将主药溶解、混悬或乳化在适宜的已熔融的基质中，保持恒定的温度（80～100℃），经过一定大小管径的滴头等速滴入冷凝液中，凝固形成的丸粒徐徐沉于器底，或浮于冷凝液的表面，取出，洗去冷凝液，干

燥，即成滴丸。其工艺流程如图 13 - 3 所示。

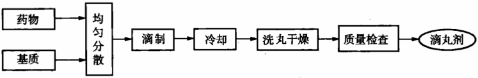


图 13 - 3　滴丸剂制备工艺流程

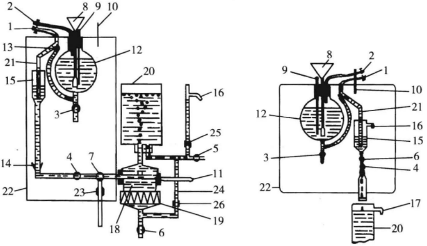
2. 制备方法

（1）备料：称取符合处方要求的药物和基质，根据处方要求对药物进行必要处理，如中药饮片的炮制，选择适宜方法进行提取、精制，得到提取物。

（2）均匀分散：将选择好的基质加热熔化，将药物溶解、混悬或乳化在已熔融的基质中，混匀制成药液。药液保持恒定的温度（80～90 ℃），便于滴制。

（3）滴制与冷却：滴制前选择适当的冷凝液并调节好冷凝的温度，并且要调节好药液的温度、滴头的速度，将药液滴入冷凝液中，因冷却凝固形成的丸粒徐徐沉于底部，或浮于冷凝液的表面。

滴丸的滴出方式有下沉式和上浮式，冷凝方式有静态冷凝与流动冷凝两种，熔化可在滴丸机中或在熔料锅中进行，可根据生产的实际情况进行选择。滴丸生产设备主要由滴瓶、冷却柱、恒温箱 3 个部分组成。实验室用滴丸装置如图 13 - 4 所示。



（a）由下向上滴　　（b）由上向下滴

图 13 - 4　滴丸装置

1～7. 玻璃旋塞　8. 加料斗　9、10. 温度计　11. 导电温度计
12. 贮液瓶　13、14. 启口连接　15. 滴瓶　16、17. 溢出口　18. 保温瓶　19. 环形电炉
20. 冷却柱　21. 虹吸管　22. 恒温箱　23～25. 橡皮管连接　26. 橡皮管夹

滴瓶有调节滴出速度的活塞，有保持液面一定高度的溢出口、虹吸管或浮球，它可在

不断滴制与补充药液的情况下保持滴速不变。恒温箱包围滴瓶及贮液瓶等，使药液在滴出前保持一定温度不凝固，箱底开孔，药液由滴瓶口（滴头）滴出。冷却柱的高度和外围是否用水、冰冷凝，应根据各品种的具体情况而定。冷却柱的一般高度为 40～140 cm，温度维持在 10～15 ℃，药液的密度如小于冷凝液，选用装置（a），反之选用装置（b）。目前已开发出可供中试的滴丸试验机和用于大生产的自动滴丸机，其组成包括：药物调配供应系统、动态滴制收集系统、循环制冷系统和电气控制系统等。小型机的产率约每小时 7 200粒，中型机每小时数万粒。

（4）洗丸干燥：从冷凝液中捞出丸粒，拣去废丸，先用纱布擦去冷凝液，然后用适宜的溶液搓洗除去冷凝液，用冷风吹干后，在室温下晾 4 h 即可。

（5）质量检查：按《中国药典》（2010 年版）要求，按"滴丸剂"项下进行重量差异、溶散时限等项目质量检查。

（6）包装：制成的滴丸剂经质量检查合格后进行包装，包装时要注意温度的影响，包装要严密，并贮存于阴凉处。

（五）典型滴丸举例

例　冠心苏合滴丸

【处方】 苏合香 10 g、冰片 21 g、乳香（制）21 g、檀香 42 g、青木香 42 g。

【制法】 以上 5 味，除苏合香、冰片外，其余乳香等 3 味提取挥发油，药渣用 80％乙醇加热回流提取 2 次，每次 2 h，滤过，滤液回收乙醇至无醇味，减压浓缩至相对密度为 1.25～1.30 的稠膏，干燥，粉碎成细粉，加入苏合香、冰片及聚乙二醇基质适量，加热至熔化，再加入上述乳香等挥发油，混匀，制成滴丸，即得。

【功能与主治】 理气宽胸，止痛。用于心绞痛，胸闷憋气。

【制备操作要点】 ①乳香、檀香、青木香富含挥发油，提取挥发油后，用 80％乙醇提取药渣，能保证有效成分提取完全。②为了使滴丸的重量差异符合规定，制备时应注意保持恒温，控制好滴速和冷凝液温度。③聚乙二醇为水溶性基质，应使用脂溶性冷凝液，如液状石蜡。

任务六　丸剂包衣技术

一、丸剂包衣的目的与种类

（一）丸剂包衣的目的

（1）掩盖恶臭、异味，使丸面平滑、美观，便于吞服。

（2）防止主药氧化、变质或挥发。

（3）防止吸潮及虫蛀。

（4）根据医疗的需要，将处方中一部分药物作为包衣材料包于丸剂的表面，在服用后首先发挥药效。

（5）包肠溶衣后，可使丸剂安全通过胃，转运至肠内再溶散。

（二）丸剂包衣的种类

1. 药物衣　包衣材料是丸剂处方组成部分，有明显的药理作用，用于包衣既可首先

发挥药效，又可保护丸粒、增加美观。常用的有朱砂、黄柏、雄黄、青黛等，除此还有红曲衣、赭石衣、礞石衣等，可依处方选用。

2. 保护衣　选取处方以外，不具明显药理作用，且性质稳定的物质作为包衣材料，使主药与外界隔绝起保护作用。包衣物料主要有：①糖衣，如安神补心丸等；②薄膜衣，应用无毒的药用高分子材料包衣，如香附丸、补肾固齿丸等。

3. 肠溶衣　选用适宜的材料将丸剂包衣后使之在胃液中不溶散而在肠液中溶散，丸剂肠溶衣主要材料有邻苯二甲酸醋酸纤维素（CAP）、丙烯酸树脂等。

二、丸剂包衣材料的准备和包衣方法

（一）包衣材料的准备

1. 包衣材料　将所用包衣材料粉碎成极细粉，目的是使丸面光滑。

2. 包衣丸粒的处理　因为丸粒在包衣过程中，需长时间撞动摩擦，故除蜜丸外，将用于包衣的丸粒充分干燥，使之有一定的硬度，以免包衣时碎裂变形，或在包衣干燥时，衣层发生皱缩或脱壳。蜜丸包衣前无需干燥，是因为其表面呈润湿状态时具有一定的黏性，撒布包衣药粉经撞动滚转即能黏着于丸粒表面。其他丸粒包衣时尚需用适宜的黏合剂，常用的黏合剂有10%～20%的阿拉伯胶浆或桃胶浆、10%～20%的糯米粉糊、单糖浆及胶糖混合浆等。

（二）包衣方法

1. 药物衣　以朱砂粉末包衣为例，手工法制备时，将丸粒置于适宜的容器中，使容器往复摇动，逐步加入朱砂极细粉，使均匀撒布于丸剂表面，利用蜜丸表面的滋润性，将朱砂极细粉黏着而成衣。朱砂的用量一般为干丸重量的5%～17%，若朱砂在处方中的含量超过包衣用量时，应将多余部分与其他组分掺和在丸块中。

机械法制备时，将干燥的丸置包衣锅中，加适量黏合剂进行转动、摇摆、撞击等操作，当丸粒表面均匀润湿后，缓缓撒入朱砂极细粉。如此反复操作5～6次，将规定量的朱砂全部包严丸粒为止。取出药丸低温干燥（一般风干即可），再放入包衣锅内，并加入适量的虫蜡粉，让丸粒互相撞击摩擦，使丸粒表面光亮，即可取出，分装。

水蜜丸、浓缩丸及糊丸的药物衣可参照上法包衣。

2. 糖衣、薄膜衣、肠溶衣　其包衣方法与片剂相同。

任务七　丸剂的质量评价及包装与贮藏

一、丸剂质量评价

1. 外观　丸剂外观应圆整均匀、色泽一致。大蜜丸和小蜜丸应细腻滋润，软硬适中。蜡丸表面应光滑无裂纹，丸内不得有蜡点和颗粒。滴丸应大小均匀，色泽一致，表面的冷凝液应除去。

2. 水分　取供试品照《中国药典》（2010年版）一部（附录Ⅸ H）水分测定法测定。除另有规定外，蜜丸和浓缩蜜丸中所含水分不得超过15.0%；水蜜丸、浓缩水蜜丸不得

超过 12.0%；水丸、糊丸和浓缩水丸不得超过 9.0%；蜡丸不检查水分。

3. 重量差异 按丸数服用的丸剂，照《中国药典》（2010 年版）一部（附录Ⅰ A）重量差异法检查，应符合规定。

包糖衣丸剂应检查丸芯的重量差异并符合规定，包糖衣后不再检查重量差异，其他包衣丸剂应在包衣后检查重量差异并符合规定；凡进行装量差异检查的单剂量包装丸剂，不再进行重量差异检查。

4. 装量差异 单剂量包装的丸剂照下述方法检查，应符合规定。

检查法：取供试品 10 袋（瓶），分别称定每袋（瓶）内容物的重量，每袋（瓶）装量与标示装量相比较，应符合表 13－1 的规定，超出装量差异限度的不得多于 2 袋（瓶），并不得有 1 袋（瓶）超出装量差异限度一倍。

表 13－1 丸剂装量差异限度

每份的平均重量	重量差异限度
0.5 g 及 0.5 g 以下	±12%
0.5 g 以上至 1 g	±11%
1 g 以上至 2 g	±10%
2 g 以上至 3 g	±8%
3 g 以上至 6 g	±6%
6 g 以上至 9 g	±5%
9 g 以上	±4%

5. 装量 装量以重量标示的多剂量包装丸剂，照最低装量检查法《中国药典》（2010 年版）一部（附录Ⅻ C）检查，应符合规定。

6. 溶散时限 除另有规定外，取供试品 6 丸，选择适当孔径筛网的吊篮（丸剂直径在 2.5 mm 以下的用孔径约 0.42 mm 的筛网，在 2.5～3.5 mm 之间的用孔径 1.0 mm 的筛网，在 3.5 mm 以上的用孔径约 2.0 mm 的筛网），照《中国药典》（2010 年版）一部（附录Ⅻ A）崩解时限检查法片剂项下的方法加挡板进行检查。

除另有规定外，小蜜丸、水蜜丸和水丸应在 1 h 内全部溶散；浓缩丸和糊丸应在 2 h 内全部溶散。如操作过程中供试品黏附挡板妨碍检查时，应另取供试品 6 丸，不加挡板进行检查。

上述检查，应在规定的时间内全部通过筛网。如有细小颗粒状物未通过筛网，但已软化且无硬芯者可按符合规定论。

蜡丸按照《中国药典》（2010 年版）一部（附录Ⅻ A）崩解时限检查法项下的肠溶衣片检查法检查，应符合规定。大蜜丸不检查溶散时限。

7. 微生物限度 按照《中国药典》（2010 年版）一部附录微生物限度检查法检查，应符合规定。

二、丸剂的包装与贮藏

根据各类丸剂的性质不同，包装材料和包装方法亦不同。小丸常用玻璃瓶、塑料瓶、瓷瓶等包装。大蜜丸、小蜜丸、浓缩丸多用纸盒、蜡壳、塑料小圆盒、铝塑泡罩等材料包

装。生产中多采用机械化包装，用铝塑大泡罩热封机封口，材料为医用 PVC 泡罩盒与医用铝箔，整个过程约需 80 s，生产能力可达到 1 万～1.5 万丸/h。与蜡壳包装对比，菌数增加明显低于蜡壳包装。

丸剂用蜡壳包装，从唐代创用沿用至今。蜡壳包装的优点：因蜡壳通透气差，可隔绝空气、水分、光线，防止丸剂吸潮、虫蛀、氧化，同时能保证有效成分不挥发。因此，凡含有芳香性药物或含贵重药材的丸剂，均采用蜡壳包装，确保丸剂在贮存期内不发霉、变质。

丸剂应密封贮藏，蜡丸应密封并置阴凉干燥处贮藏。滴丸剂宜密封贮藏，防止受潮、发霉、变质。

知识拓展：中药丸剂的缓释特点分析

中药丸剂大部分具有缓慢释放的特点，是天然的缓释制剂，缓慢释药的原因主要有以下几点：

(1) 中药丸剂大多以药材原粉入药，在中药有效成分中，有许多溶解度低的盐类或酯类，还有皂苷类、黄酮类、蒽醌类、香豆素类、木脂素类、萜类、挥发性成分、大分子有机酸、酯类、蛋白类、多糖类等，它们在水中溶解度也较低，制得的固体制剂具有缓慢释放的特性。

(2) 中药丸剂或是全粉末制剂，或是部分原粉加浸膏、蜂蜜制成的制剂，但均有部分植物细胞存在。完整的植物细胞外层是由坚韧的纤维素组成的细胞壁及双磷脂结构的细胞膜包围，类似包衣或微囊、微球。丸剂中有效成分的溶出需要细胞吸水、充分溶胀，水分子透过细胞壁及细胞膜进入细胞内，溶解成分后再扩散，通过细胞壁及细胞膜进入体液中，这是一个“漫长”的过程，也就形成了缓释制剂的结构基础。

(3) 中药成分中存在蛋白质类、多糖类、果胶、黏液质、树脂类、蜡质类、脂肪、油脂等具有类似阻滞剂作用的成分，或增加黏性，或增加疏水性，减缓了成分的扩散，形成了缓释制剂的物质基础。

思考题

1. 丸剂的类型有哪些？不同类型的丸剂各有何应用特点？
2. 简述水丸的制备工艺流程。
3. 简述蜜丸的制备工艺流程。
4. 简述滴丸的制备工艺流程。
5. 丸剂包衣的种类有哪些？

（王　峰）

项目十四　外用膏剂制备技术

教学目标

1. 能力目标：

熟练掌握软膏剂的制备操作，能分析软膏剂基质处方中各成分的作用，会对软膏剂、硬膏剂、橡胶膏剂进行质量评价。

2. 知识目标：

能掌握软膏剂、黑膏药、橡胶膏剂、巴布剂、糊剂的含义和特点；软膏剂常用基质类型及其制备技术。熟悉影响外用膏剂药物经皮吸收的因素；黑膏药、橡胶膏剂制备技术，软膏剂的质量评价。了解黑膏药、橡胶膏剂的质量评价；软膏剂生产设备结构和使用。

任务一　基础知识

一、外用膏剂的含义与特点

（一）外用膏剂的含义

外用膏剂系指将药物与适宜的基质制成专供外用的半固体或近似固体的制剂。此制剂广泛用于皮肤科和外科，涂布或粘贴于皮肤、黏膜或创面上，对皮肤及患处起保护、润滑或局部治疗作用，也可以透过皮肤或黏膜对全身起到治疗作用，尤其是近年来迅速发展的经皮给药系统（即药物以一定的速率通过皮肤进入体循环产生全身治疗作用），成为克服药源反应的有效给药途径之一。

（二）外用膏剂的特点

外用膏剂主要具有以下优点：①避免了肝脏的首过效应，药物有效成分利用率高，减少药物使用剂量。②药物不受胃肠 pH 值或酶的破坏而失去活性。③对胃黏膜有刺激性的药物可用涂布或粘贴方式免受刺激。④释药速度缓慢，延长作用时间，减少用药次数。⑤可自主用药，减少个体间、个体内差异。

但外用膏剂也有缺点，如：①起效慢。②药物载药量小，如橡胶膏剂、透皮贴剂。③对皮肤有刺激性和过敏性药物不宜制成外用膏剂。④使用不注意会对衣物有污染作用。

二、外用膏剂的分类

外用膏剂按基质与形态不同分为软膏剂与硬膏剂两类。硬膏剂又可分为膏药、橡胶膏剂等，类似的还有糊剂、涂膜剂、巴布剂、透皮贴剂等。软膏剂、黑膏药、橡胶膏剂和巴布剂分别在本项目中介绍。

（一）软膏剂

软膏剂系指提取物、饮片细粉与适宜基质均匀混合制成的半固体外用制剂。可起保护、润滑及局部治疗作用。根据基质不同，可分为油脂性基质、乳剂型基质和水溶性基质。根据分散系统不同分为溶液型、混悬型和乳剂型软膏。

（二）硬膏剂

硬膏剂系指药物或药材提取物和适宜的基质相互溶解、反应或混合均匀摊涂于裱褙材料上制成的类似于固体的外用剂型，具有局部治疗作用或全身治疗作用，根据基质组成不同可分为以下几种：

1. 膏药　如黑膏药、白膏药，以高级脂肪酸铅盐为基质。

2. 橡胶膏剂　又称橡皮膏剂，以橡胶为主要基质，如胶布、伤湿止痛膏等。

3. 巴布膏剂　又称凝胶膏剂，简称巴布剂，以亲水性高分子聚合物为基质的外用膏剂。

4. 贴剂　又称透皮贴剂，以高分子聚合物及高分子控释材料制成，药物可透过皮肤起局部及全身治疗作用的一种剂型。

三、外用膏剂的经皮吸收

外用膏剂的经皮吸收系指膏剂中药物通过皮肤进入血液中的过程，包括释放、穿透、吸收 3 个阶段。释放系指药物从基质中脱离并扩散到皮肤或黏膜表面上，可起到保护和润滑作用；穿透系指药物通过表皮进入真皮、皮下组织，可起到局部治疗作用；吸收系指药物进入血液循环的过程，可起到全身治疗作用。

影响经皮吸收的主要因素有：

1. 皮肤　药物经皮吸收，可通过表皮、毛囊、皮脂腺及汗腺等途径实现。不同部位的皮肤其表皮各层的厚薄、粗细不同，毛孔的多少不同，则对于药物的通透性不同，所以选择角质层薄、施药方便的皮肤部位有利于经皮吸收制剂更好地发挥药效。另外，根据药物的功能主治选用适当的经络穴位，也对发挥药效有促进作用。当皮肤表面有创伤、烧伤或患湿疹、溃疡时，则药物可自由地进入真皮，吸收的速度和程度显著增加，但可能引起疼痛、过敏及中毒等不良反应。当皮肤温度增加时，血管扩张，血流量增加，吸收速度也增加，故有些膏药烘烤变软后贴敷更有利于药效的发挥。当皮肤湿度增加时，角质层细胞吸收一定量的水分而膨胀，其结构的致密程度减低，使药物的渗透变得更加容易，从而促进吸收。

2. 药物　皮肤细胞膜具有类脂质特性，非极性较强，一般认为油溶性药物容易穿透皮肤，但组织液是极性的，因此既具有一定油溶性又具有一定水溶性的药物更容易穿透皮肤。此外，药物在基质中为溶解状态的比混悬状态更容易吸收，细颗粒比粗颗粒更容易吸收。当药物穿透表皮后，通常相对分子质量越大的药物，吸收越慢；相对分子质量较小、

药理作用强的药物，更利于吸收。

3. 基质 一般认为软膏剂中药物在乳剂型基质中的释放、穿透、吸收最快，在动物油脂中次之，植物油中更次，烃类基质中最差。基质的组成若与皮脂分泌物相似，则利于某些药物吸收。水溶性基质如聚乙二醇对药物的释放虽然快，但制成的软膏很难经皮吸收。

4. 附加剂

（1）表面活性剂：在软膏剂基质中添加表面活性剂，可帮助药物分散、促进药物的穿透，如在凡士林中加人胆甾醇可以改善药物的吸收；通常非离子型表面活性剂的作用大于阴离子型表面活性剂，且刺激性较小。

（2）透皮促进剂：系指促进药物穿透皮肤屏障的物质，常用的有二甲基亚砜（DMSO）、氮酮等。①二甲基亚砜及其类似物：二甲基亚砜是应用较早的一种透皮促进剂，促渗透作用较强，但长时间及大量使用可导致皮肤严重刺激性，甚至引起肝损害和神经毒性等。因此，美国 FDA 已经不允许在药品中使用 DMSO，而广泛用于透皮促进机制的试验研究或作为新促进剂的对照品。一种新的渗透促进剂癸基甲基亚砜（DCMS）已得到 FDA 批准，它在低浓度时即有促渗活性，对极性药物的渗透促进效果大于非极性药物。②氮酮类化合物：月桂氮酮系国内批准应用的一种渗透促进剂。本品为无色澄明液体，不溶于水，可与多数有机溶剂混溶，与药物水溶液混合振摇可形成乳浊液。有效浓度为1%～6%，起效较慢，药物透过皮肤的时间从 2～10 h 不等，但一旦发生作用，则能持续多日。氮酮与其他促进剂合用效果更佳，如丙二醇、油酸等。③其他促进剂：某些极性溶剂如丙二醇、甘油、聚乙二醇、二甲基甲酰胺等也有透皮促进作用，单独应用效果较差，常与其他促进剂合用。

5. 其他因素 除皮肤、药物、基质、附加剂及它们之间的相互作用可以影响外用膏剂的吸收外，药物浓度、应用面积、次数及与皮肤接触的时间、人的年龄、性别均对皮肤的穿透、吸收有影响。药物浓度大，吸收量大；老年人皮肤干燥，附属器官的功能降低，穿透和吸收能力较差；婴儿的表皮比成人薄，穿透能力比成人大；女性比男性皮肤薄，穿透、吸收能力较强。

任务二 软膏剂制备技术

一、软膏剂的含义与特点

（一）软膏剂的含义

软膏剂系指提取物、饮片细粉与适宜基质均匀混合制成的半固体外用制剂。常用基质包括油脂性基质、水溶性基质和乳剂型基质，其中以乳剂型基质制成的软膏剂又称乳膏剂。

软膏剂主要起保护、润滑和局部治疗作用，如消肿止痛、收敛皮肤等，多用于慢性皮肤病，禁用于急性皮肤疾病。少数软膏中的药物经皮吸收后，也可以起到对全身的治疗作用。

（二）软膏剂的特点

软膏剂除具有一般外用膏剂的特点之外，还有其自身的特点。

软膏剂主要具有如下优点：①细腻、均匀、无粗糙感。②黏稠度适宜，易于涂布。③性质稳定，长期贮存无酸臭、异味、变色等变质现象产生。④一般有比较好的吸水性，所含药物的释放、穿透能力比较强。⑤无不良刺激性、过敏性，不良反应小。⑥生产工艺简单，使用、携带、贮存比较方便。

但软膏剂使用不恰当会污染衣物，有的会妨碍皮肤的正常功能。

二、软膏剂的质量要求

软膏剂的质量要求是：应均匀、细腻，有适当的黏稠性，容易涂布在皮肤或黏膜上，无刺激性；无酸败、异臭、变色、变硬、油水分离等现象，必要时可加入适量防腐剂或抗氧剂。用于有创面的软膏应无菌。

三、软膏剂的基质

软膏剂主要由药物和基质组成。基质作为软膏剂的赋形剂和药物的载体，其质量直接影响软膏剂的质量及药物的释放、吸收等。因此，软膏剂的基质应具备以下质量要求：①具有适当稠度、润滑性，无刺激性。②性质稳定，可与多种药物配伍，不发生配伍禁忌。③不妨碍皮肤的正常功能，并有利于药物的释放与吸收。④有良好的吸水性，能吸收伤口分泌液。⑤易于清洗，不污染衣物。

在实际应用中，没有一种基质能完全符合上述质量要求。一般可根据所制备的软膏剂的要求，将基质混合使用或添加适宜附加剂等方法获得理想基质。常用的基质有油脂性基质、水溶性基质和乳剂型基质3类。

（一）油脂性基质

此类基质的特点是润滑、无刺激性，保护及软化皮肤的作用较强，能与较多的药物配伍而不发生配伍禁忌，除羊毛脂外，吸水性较差，对药物的释放、穿透作用较差，油腻性大，不易用水洗除。该类基质包括油脂类、类脂类、烃类、硅酮类等。主要适用于遇水不稳定的药物软膏的制备。适用于烧伤脱痂、湿疹、皮炎以及冬季皮肤含水量减少后呈现的干燥、落屑、皲裂等皮肤病，但有多量渗出液的皮肤疾患不宜选用。

1. 油脂类　系指从动物或植物中取得的，其化学组成为高级脂肪酸的甘油酯及其混合物。因含有不饱和双键结构，在贮存中易受温度、光线、空气等的影响而氧化酸败，生成物有刺激性。不及烃类基质稳定，可加抗氧剂和防腐剂改善。

（1）动物油：常用的是豚脂（猪油），熔点36～42℃，因含少量胆固醇，故可以吸收约15%的水。在应用时为防止酸败，可加入1%～2%苯甲酸等，并且常需加其他基质调节其稠度。

（2）植物油：常用麻油、棉子油、花生油等，常温下多为液体，常与熔点较高的蜡类调制成稠度适宜的基质。可作为乳剂基质的油相，中药油膏也常用麻油与蜂蜡熔合为基质。

（3）氢化植物油：主要是将花生油、棉子油等植物油氢化而成的饱和或部分饱和的脂肪酸甘油酯。不完全氢化的植物油呈半固体状态，较植物油稳定，但仍能被氧化而酸败；

完全氢化的植物油呈蜡状固体，比原来植物油稳定，其熔点较高。

（4）单软膏：以花生油（或棉子油）670 g 与蜂蜡 330 g 加热熔和而成。

2. 类脂类　系指高级脂肪酸与高级醇化合而成的酯类，其物理性质与油脂类相似，但化学性质比油脂类稳定，由于具有一定的表面活性而有一定的吸水性能，常与油脂类基质合用。

（1）羊毛脂：又称无水羊毛脂，系羊毛上附着的一种蜡状物，为淡黄色或棕黄色黏稠半固体，熔点 36～42 ℃，无毒，对皮肤和黏膜无刺激性。含胆固醇及其酯，有良好的吸水性，一般可吸水 150%、甘油 140%及 70%的乙醇 40%，特别适合于含有水的软膏。为使用方便，常吸收 30%的水分以改善黏稠度。由于羊毛脂的组成与皮脂分泌物相近，有利于药物的透皮吸收。因其黏性太大，不宜单独使用，常与凡士林合用，也可改善凡士林的吸水性和穿透性。

（2）蜂蜡：又称黄蜡，系蜜蜂的自然分泌物。由蜂房提取，为黄色或淡棕色块状，主要成分为棕榈酸蜂蜡醇酯，熔点 62～67 ℃，不易酸败，无毒，对皮肤、黏膜无刺激性。常用于调节软膏的稠度，可以作为油膏基质、乳膏剂的增稠剂、油包水型乳膏的稳定剂。

3. 烃类　系从石油中经分馏而得到的烃的混合物，多属于饱和烃。不易酸败，无刺激性，性质稳定，很少与主药发生作用，适用于保护性软膏，因能和多数脂肪油与挥发油互溶，也常用在乳膏中做油相。

（1）凡士林：系从石油中得到的多种烃的半固体混合物，呈软膏状物，有黄、白两种，后者由前者漂白而成，熔点 38～60 ℃，有适宜的黏稠性和涂展性。与石蜡相比，凡士林中支链及环状烃组分的含量较高，因此凡士林更加柔软，是理想的软膏剂基质。本品油腻性大而吸水性较低，故单独使用不适用于有多量渗出液的伤患处。

（2）石蜡与液状石蜡：系从石油中制得的多种烃的混合物，石蜡为固体，液状石蜡为液体，无毒，无刺激性，主要用于调节软膏的稠度。

4. 硅酮类　系不同分子量的聚二甲基硅氧烷的总称，简称硅油。常用二甲聚硅与甲苯聚硅，均为白色或淡黄色油状液体，无毒，对皮肤无刺激性，润滑而易于涂布，不妨碍皮肤正常功能，不污染衣物，在使用温度范围内黏度变化很小，为理想的疏水性基质。本品对眼睛有刺激性，不宜用做眼膏基质。

（二）水溶性基质

水溶性基质是由天然或合成高分子水溶性物质制成，因不含油溶性成分，又称无脂物。其特点是无油腻性，易洗除，能与水性液体混合（包括分泌物），一般药物自基质中释放较快。但润滑性差，易霉败，水分易蒸发，常需加入保湿剂与防腐剂。常用的水溶性基质有聚乙二醇类、纤维素衍生物等。适用于亚急性皮炎、湿疹等慢性皮肤病。

1. 聚乙二醇类　系乙二醇的高分子聚合物，平均相对分子质量为 200～700 的为液体，1 000 以上为固体。相对分子质量在 300～6 000 较为常用。常用的有聚乙二醇 1500 与聚乙二醇 300 等量的融合物及聚乙二醇 4 000 与聚乙二醇 400 等量的融合物。本品对人体无毒性，无刺激性，化学性质稳定，不易酸败和发霉；吸湿性好，可吸收分泌液，易洗除。本品与苯甲酸、鞣酸、苯酚等混合可使基质过度软化；可降低酚类防腐剂的防腐能力；长期使用可致皮肤干燥。不宜用于制备遇水不稳定的药物软膏。

2. 纤维素衍生物　常用甲基纤维素、羧甲基纤维素钠等。甲基纤维素能与冷水形成

复合物而胶溶。羧甲基纤维素钠在冷、热水中均溶解，浓度较高时呈凝胶状。

3. 卡波普尔（Cb）　系丙烯酸与丙烯基蔗糖交联的高分子聚合物，又称聚丙烯酸。因黏度不同有多种规格。以它作基质做成的软膏涂用舒适，尤适于脂溢性皮炎的治疗，还具有透皮促进作用。

4. 其他　主要有海藻酸钠、甘油明胶等。甘油明胶系甘油与明胶溶液混合制成，甘油10%～20%，明胶1%～3%，水70%～80%。本品温热后易涂布，涂后能形成一层保护膜。由于本身有弹性，使用较舒适。

（三）乳剂型基质

乳剂型基质是由水相、油相与乳化剂在一定的温度下经乳化而成的半固体基质，由油相物质、水相物质、乳化剂、保湿剂、防腐剂等组成，可分为油包水型（W/O）与水包油型（O/W）两类。

乳剂型基质对皮肤的正常功能影响较小，对油、水均有一定的亲和力，软膏中药物的释放穿透性较好，能吸收创面渗出液，适用于脂溢性皮炎、皮肤开裂、疱疹、瘙痒等皮肤病；忌用于糜烂、溃疡、水疱及化脓性创面。遇水不稳定的药物不宜选用。

乳剂型基质形成的原理与乳剂相似。常用下列油相、水相及乳化剂：①油相：常用油脂性基质，高级脂肪醇、酸、酯类等。主要有硬脂酸、蜂蜡、石蜡、液状石蜡、羊毛脂、凡士林等。此相中可含有油溶性药物、乳化剂、防腐剂等。②水相：主要为纯化水、水溶性药物、保湿剂、乳化剂、防腐剂等水溶性附加剂。③乳化剂：常用阴离子型表面活性剂和非离子型表面活性剂。O/W型乳剂基质常用硬脂酸钾、硬脂酸三乙醇胺、十二烷基硫酸钠、吐温类、平平加O（脂肪醇聚氧乙烯醚类）、乳化剂OP（烷基酚聚氧乙烯醚类）等作乳化剂；W/O型乳剂基质常用羊毛脂、胆固醇、司盘类、多价皂等作乳化剂。

1. 水包油型乳剂基质　外观形态似雪花膏状，与水混合，可用水或其他药物水溶液稀释后使用。易洗涤，不污染衣物，能吸收一定量的渗出液。在贮存过程中，易发生霉变；当外相失水后，其结构易被破坏，使软膏变硬，常需加入一定量保湿剂如甘油、丙二醇或山梨醇和适量的防腐剂。润滑性较差，久用易黏于创面。用于有大量渗出液的糜烂疮面时，其所吸收的分泌物可重新进入皮肤（称反向吸收）而使炎症恶化，故应根据临床适应证灵活选用。

（1）水包油型乳剂基质中的乳化剂：常用一价皂类、脂肪醇硫酸酯类、非离子表面活性剂吐温类等。

1）一价皂：多为一价金属离子钠、钾、铵的脂肪酸盐，一般是由它们的氢氧化物、硼酸盐或三乙醇胺、三异丙胺等的有机碱与硬脂酸或油酸等脂肪酸在基质制备过程中生成的新生皂，*HLB*值15～18，易成O/W型的乳剂型基质。最为常用的脂肪酸是碳原子数为18的硬脂酸，一般为基质总量的10%～25%。硬脂酸未必全部参与生成新生皂，剩余部分在油相中分散，冷却凝固后可增加基质的稠度。

碱性物质对此类型乳剂基质的性质影响较大。以钠皂为乳化剂制成的乳剂基质较硬，以钾皂为乳化剂制成的基质较软，以有机胺皂为乳化剂制成的基质较为细腻、光亮。以新生皂为乳化剂制成的基质避免用于酸、碱类药物制备软膏，一般pH值在5～6以下容易水解。忌与含钙、镁离子类药物配伍。

2）脂肪醇硫酸（酯）钠类：常用的有十二烷基硫酸（酯）钠和十二烷基丙磺酸钠，

二者均为阴离子型表面活性剂，可形成 O/W 型乳剂型基质，常与其他 W/O 型乳化剂如十六醇或十八醇、硬脂酸甘油酯、脂肪酸山梨坦类等合用，以调整适当的 *HLB* 值，达到油相所需范围。本品较肥皂类稳定，较耐酸和钙、镁盐，常用量为 0.5%～2%。本品与阳离子型表面活性剂可因电荷中和形成沉淀而失效，另外 1.5%～2%氯化钠可使之丧失乳化作用，其乳化作用的适宜 pH 值应为 6～7，不应小于 4 或大于 8。脂肪醇硫酸（酯）钠类乳化剂对黏膜有一定的刺激性，主要用作外用软膏的乳化剂。

3）聚山梨酯类（吐温类）：聚山梨酯为 O/W 型乳化剂，其 *HLB* 值在 10.5～16.7 之间。非离子型表面活性剂无毒性，对热稳定，对黏膜与皮肤的刺激性小，并能与酸性盐、电解质配伍，但在强酸、碱和酶的作用下容易水解，与碱类、重金属盐、酚类与鞣质均有配伍变化。非离子型乳化剂可以被细菌、霉菌等利用作为生长繁殖的能源，故以之为乳化剂的基质中必须加入适量的防腐剂。另外，聚山梨酯类能与一些消毒剂、防腐剂如羟苯酯类、季铵盐类、苯甲酸等络合使之部分失活，从而严重抑制其防腐能力，应选择适宜防腐剂或通过适当增加防腐剂用量予以克服。非离子型表面活性剂为乳化剂的基质中可用的防腐剂有：0.2%山梨酸，0.1%洗必泰碘，0.2%氯甲酚及 0.1%氯苄烷铵等。

4）聚氧乙烯醚的衍生物类：①平平加 O（peregal O）：非离子型表面活性剂，*HLB* 值为 15.9，为 O/W 型乳化剂，多与不同辅助乳化剂按不同配比制成乳剂型基质。②乳化剂 OP：非离子 O/W 型乳化剂，*HLB* 值为 14.5，可溶于水，对皮肤无刺激性。本品耐酸、碱、还原剂及氧化剂，性质稳定，用量一般为油相重量的 5%～10%。常与其他乳化剂合用。本品与酚羟基类化合物，如苯酚、间苯二酚、麝香草酚、水杨酸等配伍会形成络合物，破坏乳剂型基质。另外水溶液中有大量金属离子如铁、锌、铝、铜、铬等时，其表面活性降低。

（2）水包油型乳剂基质举例如下。

例 1　以硬脂酸钾肥皂为乳化剂制成的基质

【处方】 硬脂酸 200 g、氢氧化钾 14 g，甘油 50 g，纯化水加至 1 000 g。

【制法】 取硬脂酸于水浴上加热熔融，冷至 80 ℃时，边搅拌边加入同温的氢氧化钾水溶液及甘油，继续搅拌至冷凝，即得。

【处方分析】 处方中的乳化剂是一部分硬脂酸与氢氧化钾反应生成的新生皂，剩余的硬脂酸作为油相，甘油为保湿剂。也可用氢氧化钠、三乙醇胺等代替处方中的氢氧化钾，分别制成硬脂酸钠皂与有机胺皂作为乳化剂，但其用量应预先计算。

例 2　以月桂醇硫酸钠为乳化剂制成的基质

【处方】 硬脂酸 250 g、白凡士林 250 g、丙二醇 120 g、月桂醇硫酸钠 10 g、尼泊金甲酯 0.25 g、尼泊金丙酯 0.15 g、纯化水 70 g。

【制法】 取硬脂酸和白凡士林在 75 ℃左右熔化，将丙二醇、月桂醇硫酸钠、尼泊金甲酯、尼泊金丙酯溶于纯化水中，加热至 75 ℃左右，边搅拌边加入到已熔化的同温油相中，继续搅拌至冷凝，即得。

【处方分析】 处方中的乳化剂是月桂醇硫酸钠，硬脂酸与白凡士林为油相，丙二醇作为保湿剂，尼泊金甲酯与尼泊金丙酯为防腐剂。可加入适量 W/O 型辅助乳化剂如高级醇、硬脂酸甘油酯等，以保证基质的稳定性。使用月桂醇硫酸钠为乳化剂的 pH 值范围为 4～8，以 pH 值为 6～7 为最佳。

2. 油包水型乳剂基质　又称冷霜或乳膏，外观形态似油膏状。涂展性能好，能吸收少量水分，不能与水混合。在软膏制备中应用较少。不易清洗，常用作润肤剂。常用乳化剂为多价皂（如镁皂、钙皂）、非离子表面活性剂（司盘类、蜂蜡、胆固醇、硬脂醇）等。举例如下：

例 1　以多价钙皂为乳化剂的基质

【处方】 硬脂酸 12.5 g、单硬脂酸甘油酯 17.0 g、白凡士林 67.0 g、蜂蜡 5.0 g、石蜡 75.0 g、液状石蜡 410.0 mL、双硬脂酸铝 10.0 g、氢氧化钙 1.0 g、尼泊金乙酯 1.0 g、纯化水 401.5 mL。

【制法】 取硬脂酸、单硬脂酸甘油酯、蜂蜡、石蜡，于水浴上加热熔化，再加入白凡士林、液状石蜡、双硬脂酸铝，加热至 85 ℃；另将氢氧化钙、尼泊金乙酯溶于纯化水中，加热至 85 ℃，逐渐加入油相中，不断搅拌至冷凝，即得。

注：处方中氢氧化钙与部分硬脂酸作用形成的钙皂，以及处方中的双硬脂酸铝（即铝皂）均为 W/O 型乳化剂，水相中氢氧化钙为过饱和状态，应取上清液加至油相中。

例 2　以蜂蜡、胆固醇、硬脂醇为乳化剂制成的基质

【处方】 硬脂醇 30 g、胆固醇 30 g、蜂蜡 80 g、白凡士林 860 g。

【制法】 取硬脂醇和蜂蜡在水浴中熔化，再加入胆固醇搅拌溶解，最后加入白凡士林，搅拌至冷凝，制成 1 000 g，即得。

注：处方中白凡士林可吸收达 1～3 倍量的水。与药物水溶液配伍，制成 W/O 型软膏，可吸收分泌液。遇水不稳定的药物制备软膏可用该基质。

四、软膏剂的制备工艺流程和方法

（一）制备工艺流程

在生产过程中不同的软膏剂所用的原料不一样，得到的分散体系也不尽相同，由此软膏剂可分为溶液型软膏剂、混悬型软膏剂和乳剂型软膏剂 3 类；在生产时依据原料以及生产量的不同可采用研和法、熔和法及乳化法 3 种方法制备，一般软膏剂的制备工艺流程见图 14－1。

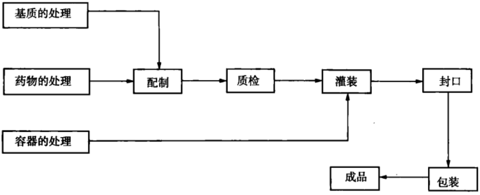


图 14－1　软膏剂制备工艺流程

（二）软膏剂中基质的处理和药物的加入方法

1. 基质的处理

（1）油脂性基质应先加热熔融，趁热用多层织物滤材或120目钢丝网过滤，除去杂质。如需要灭菌，则采用干热灭菌，150℃灭菌1h以上，同时去除水分。灭菌宜用蒸汽加热，忌用直火。

（2）高分子水溶性基质应溶胀、溶解制成溶液或胶冻。

2. 药物的加入方法　为了减少对用药部位的刺激性，软膏必须均匀细腻。因此制备时药物通常按以下方法处理：

（1）固体药粉可以先与少量基质或液体成分如液状石蜡、甘油、植物油等混匀，再逐渐递加其余基质；也可将药物细粉在不断搅拌下加到熔融的基质中，继续搅拌至冷凝。

（2）可溶于基质的药物，应溶解在基质或基质组分中。药材直接用植物油加热提取的油提取液，应先与油相混合；水溶性药物，一般应先用少量水溶解，以羊毛脂吸收，再与其余基质混匀；若水溶性药物与水溶性基质混合时，则可直接将药物水溶液加入基质中；但遇水不稳定的药物不宜用水溶解，也不宜选用水溶性基质或水包油型乳剂基质；如药物与乳剂基质配伍，在不影响乳化的情况下，可在制备时将药物溶于水相或油相。

（3）中药提取液等可先浓缩至稠膏状，再与基质混合；提纯物或固体浸膏可加少量溶剂如水、稀醇等使之软化或研成糊状，再与基质混匀。

（4）樟脑、薄荷脑、麝香草酚等挥发性共熔成分共存时，可先研磨至共熔后，再与冷却至40℃左右的基质混匀。

（5）挥发性或易升华的药物，或遇热易结块的树脂类药物，应使基质冷却至40℃左右，再与药物混合均匀。

（三）制备方法

1. 研和法　是将药物细粉用少量基质研匀或用适宜液体研磨成细糊状，再递加其余基质研匀的制备方法。

基质的各组分及药物在常温下能均匀混合时可用此方法，由于制备过程中不加热，故也适合于不耐热的药物。少量制备时常用软膏刀在陶瓷或玻璃的软膏板上调制。大量生产时用机械研合法，如电动研钵、三滚筒软膏研磨机等，但生产效率低。

三滚筒软膏研磨机结构与工作过程：

（1）结构：如图14－2所示。主要由3个水平方向而且平行设置的滚筒和传动装置、加料斗、电动装置等组成。

（2）研磨过程：三滚筒软膏研磨机在第一与第二滚筒上装有加料斗，两边两个滚筒之间以及与中间一个滚筒之间的距离可以调整，三个滚筒的转动速度不同。操作时将软膏装入其中，开动后滚筒按图14－3所示的方向转动，转动较慢的滚筒1上的软膏能被速度较快的中间滚筒2带过来，接着被转速更快的滚筒3卷过去，然后经过刮板转入接收器中，由于滚筒的转速不同，软膏受到两个滚筒的碾压和研磨，从而使基质与药物混合均匀。

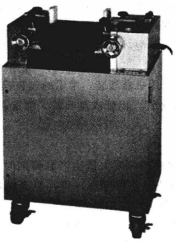


图 14－2　三滚筒软膏研磨机

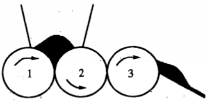


图 14－3　滚筒旋转方向

2. 熔合法　是将基质先加热熔化，再将药物分次逐渐加入，边加边搅拌，直至冷凝的制备方法。当软膏中基质的熔点不同，在常温下不能均匀混合；当主药可溶于基质，或药材需用基质加热浸取有效成分时，可采用此法。

操作时应注意熔点较高的基质如蜂蜡、石蜡等应先加热熔化，熔点较低的凡士林、羊毛脂等应后加入熔化，必要时可趁热用纱布滤过；再将处理好的药物加入适宜温度的基质溶液中搅拌至冷凝，以防止药粉下沉，凝固后则停止搅拌，以免搅入空气而影响质量。目前，常用三滚筒软膏研磨机使基质达到一定的细度，使其均匀，无颗粒感。

3. 乳化法　是将油溶性组分混合加热熔融，另将水溶性组分加热至与油相温度相近时（约 80 ℃），两液混合，边加边搅拌，待乳化完全，直至冷凝的制备方法。适用于乳膏的制备。

乳化法中油、水两相的混合有 3 种方法：①两相同时掺和，适用于连续的或大批量的操作，需要一定设备，通过真空均质制膏机或胶体磨，使其更细腻、均匀；②分散相加到连续相中，适合于含小体积分散相的乳膏剂；③连续相加到分散相中，适用于多数乳膏剂，在混合过程中引起乳剂的转型，从而产生更为细小的分散相粒子。如制备 O/W 型乳剂基质时，水相在搅拌下缓缓加到油相内，开始时水相的浓度低于油相，形成 W/O 型乳剂，当更多水加入时，乳剂黏度继续增加，直至 W/O 型乳剂水相的体积扩大到最大限度，超过此限，乳剂黏度降低，发生转型而成 O/W 型乳剂，使内相（油相）得以更细地分散。

操作时应注意：搅拌时尽量防止混入空气，否则会使成品中有气泡，这样不仅使容积增大，而且导致在贮藏中分离、变质。

真空均质制膏机的结构与混合过程：

(1) 结构：主要包括 3 组搅拌装置（主搅拌、溶解搅拌及均质搅拌）、转子、定子、压力表、电器控制箱、真空泵、电器系统等。

(2) 混合过程：真空均质制膏机的主搅拌是刮板式搅拌器，搅拌速度较慢，既能混合软膏剂的各种成分，又不影响乳化剂的乳化过程。溶解搅拌速度较快，能快速将各种成分

搅匀，有利于固体物料的溶解。均质搅拌高速转动，内设的转子和定子起到胶体磨作用，在搅拌叶的带动下，膏体在罐内上下翻动，把膏体中的颗粒打得更细，搅得更均匀。整机附有真空泵，膏体经真空脱气后，可消除膏体中的微小气泡，香料更易渗入膏体内部。

（四）灌封及包装

小量生产的软膏用手工进行灌装，而大量生产则采用机器灌装。常用的包装容器有金属、塑料的盒子、玻璃制的广口瓶等，大量生产多用锡管、铝管或塑料管，灌装，轧尾，包装，即得。

（五）制备中常见质量问题及解决方法

1. 成品不够细腻　生产含有不溶性药物粉末的软膏剂，或大量生产乳膏剂时，因油相温度不易控制均匀冷却，或两相搅拌不均匀，常致成品不够细腻，可在乳膏剂冷却至30 ℃左右时再用胶体磨或软膏研磨机进一步研磨，使其更均匀细腻。

2. 微生物限度超标　软膏剂生产车间洁净度应达到大于C级洁净度要求。软膏剂配制前要对净化间中操作台、墙壁、地面、工具及设备进行清洁。操作人员要严格遵守无菌概念，操作前应刷手，更衣、换鞋，并用75%乙醇擦拭手及工具、容器、设备，并在操作前用紫外灯照射净化间1 h。

3. 软膏剂稠度不合格　基质灭菌若采用蒸汽加热时，一般蒸汽压力要达到441～490 kPa，锅内温度才能达150 ℃。水性液体与油溶性基质混合时，可先将其与少量亲水性基质混合，然后加入油溶性基质中，但应考虑基质的载水量，一般通过水值计算，以免超过限度，造成软膏剂太软或变成半流体。

4. 软膏剂在贮藏过程中不稳定　软膏剂在贮藏过程中易发生酸败、变质、失水、分离、变色等现象，为增加软膏剂的稳定性，制备时可适当加入抗氧剂、防腐剂和保湿剂等。灌装于避光密闭容器中，贮藏在阴凉干燥处，贮藏温度不宜过高或过低，以免基质分层或影响软膏的均匀性。

五、软膏剂的质量评价

软膏剂的质量评价指标主要包括外观、粒度、微生物限度、装量、无菌、黏稠度、刺激性、熔点与滴点、稳定性、主药含量等。

（一）外观

软膏剂应均匀、细腻，具有适当的黏稠度，易涂布在皮肤或黏膜上，无酸败、变色、变硬、融化、油水分离等变质现象。

（二）粒度

除另有规定外，含细粉的软膏剂按照下述方法检查，应符合规定。

检查法：取供试品适量，置于载玻片上，涂成薄层，覆以盖玻片，共涂3片，按照《中国药典》（2010年版）一部附录粒度测定法第一法测定，均不得检出大于180 μm的粒子。

（三）微生物限度

除另有规定外，按照《中国药典》（2010年版）一部附录微生物限度检查法检查，应符合规定。

（四）装量

按照《中国药典》（2010年版）一部附录最低装量检查法检查，应符合规定。

（五）无菌

用于烧伤或严重创伤的软膏剂，按照《中国药典》（2010年版）一部附录无菌检查法检查，应符合规定。

（六）主药含量

如主药成分已明确者，应按《中国药典》或其他规定的方法和标准测定其含量；对于成分不明确者，一般不作此项检查。

（七）其他

软膏剂根据具体的品种还需检查黏稠度、刺激性、熔点与滴点、稳定性等。

六、典型软膏剂举例

例1　老鹳草软膏

【处方】 老鹳草1 000 g、对羟基苯甲酸乙酯0.3 g、羊毛脂50 g、凡士林适量。

【制法】 取老鹳草，加水煎煮二次，每次1 h，煎液滤过，滤液合并，浓缩至相对密度1.05～1.10（80～85 ℃），加等量的乙醇使沉淀，静置，滤取上清液，浓缩至适量，加入对羟基苯甲酸乙酯0.3 g、羊毛脂50 g与凡士林适量，混匀，制成1 000 g，即得。

【功能与主治】 除湿解毒，收敛生肌。用于治疗湿毒蕴结所致的湿疹、痈、疔、疮、疖及小面积水、火烫伤。

【处方分析】 老鹳草为药物，羊毛脂和凡士林为基质，对羟基苯甲酸乙酯为防腐剂。

【制备操作要点】 老鹳草的水提液浓缩后，加乙醇沉淀部分醇不溶性杂质，回收乙醇后，提取液要浓缩至稠膏状，再加羊毛脂吸收，与凡士林混合均匀。

例2　紫草膏

【处方】 紫草500 g、当归150 g、防风150 g、地黄150 g、白芷150 g、乳香150 g、没药150 g。

【制法】 以上7味，除紫草外，乳香、没药粉碎成细粉，过筛；其余当归等4味酌予碎断，另取食用植物油6 000 g，同置锅内炸枯，去渣；将紫草用水湿润，置锅内炸至油呈紫红色，去渣，滤过。另加蜂蜡适量（每10 g麻油加蜂蜡2～4 g）熔化，待温，加入上述粉末，搅匀，即得。

【功能与主治】 化腐生肌，解毒止痛。用于治疗热毒蕴结所致的溃疡，症见疮面疼痛，疮色鲜活，脓腐将尽。

【处方分析】 该制剂所用的是油脂性基质，处方中乳香、没药为细料药，故粉碎成细粉；紫草为全草类药材，容易炸枯，故后炸，而干燥之后的紫草易碎，因而炸前用水湿润。

【制备操作要点】 在制备过程中应注意生产环境；特殊处理的药物应另外放置，对热稳定性差，须在低温的条件下加入膏中。

任务三　硬膏剂制备技术

一、硬膏剂的含义与特点

（一）硬膏剂的含义

硬膏剂系指药物或药材提取物和适宜的基质相互溶解、反应或混合均匀摊涂于裱褙材料上制成的类似于固体的外用剂型。可分为膏药、橡胶膏剂等，类似的还有涂膜剂、巴布剂、透皮贴剂等。

硬膏剂是一种古老剂型，我国中医外科、伤科和民间现仍广泛使用。尤其橡胶膏剂和黑膏药应用更广。硬膏剂疗效确切、作用持久、使用方便、价格低廉、携带方便，但制备过程比较复杂，工时较长。

（二）硬膏剂的特点

硬膏剂除具有一般外用膏剂的特点之外，还具有如下的特点：①作用持久，疗效可靠。②价廉易得。③携带、运输、贮存及使用比较方便。

但硬膏剂也有如下缺点：①制备过程中污染比较大，对周围环境影响大，产生的气体对空气有污染性、对人体具有损害性。②释药速度缓慢，显效慢。③易污染衣物及皮肤，撕扯性能差。④含有一定量的重金属离子，使用具有局限性。

二、黑膏药制备技术

（一）膏药的含义

膏药系指饮片、食用植物油与红丹（铅丹）或宫粉（铅粉）炼制成膏料，摊涂于裱褙材料上制成的供皮肤贴敷的外用制剂。与红丹炼制的称为黑膏药，与宫粉炼制的称为白膏药，目前常用的为黑膏药。

黑膏药外观一般应乌黑光亮、油润细腻、老嫩适度、摊涂均匀、无红斑、无飞边缺口，加温后能粘贴于皮肤上，且不易移动。黑膏药用前须烘软，一般贴于患处，亦可贴于经络穴位；外治用于溃疡伤口，可祛腐拔毒、消肿止痛；内治用于治疗寒湿痹痛、筋骨拘挛、关节疼痛、跌打损伤、骨质增生等疾病。急性、糜烂渗出性的皮肤病禁用。其疗效确切，作用持久，并可反复使用，但至今其药理、制造技术及质量检查尚待深入探讨。

（二）黑膏药的制备工艺流程和方法

1. 制备工艺　一般黑膏药的制备工艺流程如图 14－4 所示。

2. 原辅料的选择与药料的处理

（1）植物油：最常用的是麻油，因其熬炼时泡沫少，利于操作，且成品色泽光亮，黏性适宜，质量好。碘值在 100～130，皂化值在 185～206 左右的棉子油、豆油、花生油、菜油等亦可应用，但这些油在熬炼时易产生泡沫，因而需注意升温的速度和操作时的安全。

（2）红丹：又称铅丹、樟丹、陶丹等，橘红色粉末，主要成分为四氧化三铅（Pb_3O_4），含量要求在 95%以上，为干燥细粉。红丹如果湿润易相互聚集而沉于锅底，不

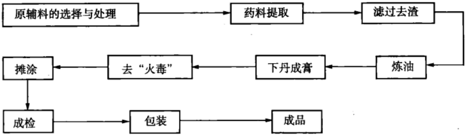


图 14－4　黑膏药制备工艺流程

易与油发生反应，故在使用前应炒去水分，过 80 目筛后使用。铅丹用量决定了膏药的“老”与“嫩”，一般在 30％～40％（g/g）左右，具体可随药料与季节而变动。

（3）药物的选择与处理：在生产时应选择质量合格的药物，根据性质的不同分为一般性药物与贵重细料药，一般性的药物经适当粉碎，大多用的是药物的饮片；贵重细料药、挥发性药材及矿物药等，如乳香、没药、麝香、樟脑、冰片、雄黄、朱砂等，则粉碎成细粉，然后摊膏前直接加入到温度不超过 70 ℃的熔化膏药中，混匀或在摊涂时撒布于膏药表面。

3. 黑膏药的制法

（1）药料提取：一般药材采用油炸的方法，即将植物油置锅中，先加入质地坚硬的甲、角、根、根茎等药料炸至枯黄，然后加入质地疏松的花、草、叶、皮等药料，炸至表面深褐色，内部焦黄为度（油温控制在 200～220 ℃）；过滤，去除药渣，得药油。现在多采用炸料罐提取，将油和药物装入罐内，密闭浸渍 24 h，加热榨取药油。可溶性或挥发性的药材如乳香、没药、冰片等可先研成细粉，待膏熬成摊涂前，加入到已熔化的膏药中混匀；贵重药材如麝香等可研成细粉，待膏药摊涂后撒布于表面。

（2）炼油：将药油过滤至装有搅拌、抽气、排烟设备的炼油锅内继续加热，熬炼，使油脂在高温条件下氧化、聚合。由于下丹方式不同，炼油程度也不同。火上下丹取药微炼后即可下丹。离火下丹必须掌握药油离火的时间，即炼油的程度，温度在 320 ℃左右。熬炼过“老”，则制成的膏药质硬，黏着力小，贴于皮肤上易脱落；若过嫩则膏药质软，贴于皮肤易移动；如老嫩适宜，则贴之即粘，揭之即落。

（3）下丹成膏：指在炼成的油中加入红丹反应生成脂肪酸铅盐，脂肪酸铅盐促进油脂进一步氧化、聚合、增稠而成膏状。方法是：当油温达到约 300 ℃时，在不断搅拌下，使油与红丹在高温下充分反应，直至成为黑褐色稠厚状液体。下丹的方式，有火上下丹法和离火下丹法两种。火上下丹法是指将药油微炼后，边加热边下丹；而离火下丹法是将炼好的药油连锅离开火源，趁热加入红丹。下丹时撒布要均匀，速度不宜太快（溢锅），不宜太慢（冷却）要不断地沿同一方向搅拌。

为了检查熬炼程度，可取反应物少许滴入水中数秒后取出，若膏粘手，拉之有丝则过嫩，需继续熬炼；若拉之有脆感，则过老。膏不粘手，稠度适中，则表示合格。膏药也可用软化点测定仪测定以判断其老嫩程度。

炼油及下丹成膏过程中有大量刺激性浓烟产生，需注意通风、防火。生产中产生的刺

激性气体需通过废气排出管排进洗水池中，经水洗后排出。

(4) 去火毒：膏药直接应用时，对局部产生刺激，轻者出现红斑、瘙痒，重者发疱、溃疡，这种俗称"火毒"。去火毒的方法是：通常将炼成的膏药以细流倒入冷水中，不断强烈搅拌，等冷却凝结后取出。反复搓揉，挤褙出内部水分制成团块，并将团块置冷水中，至少 24 h，每日换水一次，方能除尽火毒。

(5) 摊涂：取一定量的膏药团块，文火或水浴熔融，加入细料药搅匀，用竹签蘸取规定量，摊于纸或布等裱褙材料上，折合包装即可。

(三) 黑膏药制备中常见的质量问题及解决方法

1. 药材中的有效成分提取不完全或损失　传统制法中将药材与植物油高温共热，使溶于油的有效成分如生物碱、黄酮苷类、蒽醌、树脂及挥发性成分等多被破坏及挥发，而且油只能溶解一定非极性物质，不少有效成分如生物碱盐等不能提出，用此法提取既浪费药材，又影响膏药的疗效，因此，可考虑用其他普通的方法（如水蒸气蒸馏、煎煮、回流等）以及合适的溶剂提取制备成浸膏；贵重细料药宜粉碎成细粉。

2. 膏药"过老"或"过嫩"　炼油是制备膏药的关键，炼油的稠度贵在适中。"太老"、"太嫩"都不符合要求，老嫩要适宜。常用以下标准来判断炼油程度：一是看油烟：青→黑→白；二是看油花：沸腾开始时，油花多在锅壁周边附近，当油花向锅中央集聚时为度；三是看滴水成珠：沾取药油少许滴于水中，待油滴散开后又集聚时为度。炼油时还应注意：①应不断撩油，当药油即将炼成时，撩油速度要快；②撩油时不要触及锅底，以防着火；③起火之后，要用锅盖灭火，切忌用水；④炼油太老，加嫩油调节，切忌用生油。⑤油丹化合时油温宜控制在 320 ℃左右。

知识链接：黑膏药存在的问题

黑膏药在其制作工艺、基质及其质量控制方面存在诸多问题有待解决。

(1) 黑膏药的基质由植物中的不饱和脂肪酸和铅丹中的四氧化三铅形成的二价铅皂组成，它是一种油包水型的表面活性剂，另一部分是植物油氧化聚合的增稠物，铅皂可增加皮肤的通透性而促进吸收，但是该基质有不可克服的缺点。该基质的原料组成及制备工艺决定了其基质的难控制性，很难得到质量均一的基质。

(2) 该基质色泽较差，黏稠度过高导致膏药不易揭扯，易污染衣物及铅离子含量高，长期使用是否对人体造成伤害还有待研究，这些都是黑膏药走向世界的一些无法克服的障碍。

(3) 黑膏药制备工艺中，目前争议较大的是药物提取的温度和方式。有学者研究用薄层色谱、气相、红外等方式对黑膏药进行分析，结果表明药材和油经 300 ℃左右的高温后有效成分破坏很多。黑膏药是以油炸药材来提取有效成分，但是只能提取非极性脂溶性有效成分，如游离生物碱、黄酮苷类、树脂、挥发油类等，但这些成分在 320～330 ℃的高温下多半被分解破坏而挥发，而水溶性的生物碱盐、某些苷类、氨基酸、糖类等，因不溶于油而难以被提取出来，因此传统高温油炸药材提取法严重影响着黑膏药的内在质量和疗效。

(四) 黑膏药的质量评价

按照《中国药典》(2010 年版）一部对黑膏药质量检查有关规定，黑膏药需要进行以下质量检查：

1. 外观性状　黑膏药的膏体应油润细腻、乌黑光亮、无红斑、老嫩适宜、摊涂均匀、无飞边缺口，加温后能粘贴于皮肤上且不脱落不移动。

2. 重量差异　取供试品 5 张，分别称定每张总重量，剪取单位面积（cm^2）的裱褙，称定重量，换算出裱褙重量，总重量减去裱褙重量，即为膏药重量，与标示重量相比较，应符合表 14－1 的规定。

表 14－1　黑膏药的重量差异限度

标示重量	重量差异限度
3 g 及 3 g 以下	±10%
3 g 以上至 12 g	±7%
12 g 以上至 30 g	±6%
30 g 以上	±5%

3. 软化点　使用软化点测定仪器测定，软化点应在规定范围之内。

4. 其他检查　应进行刺激性试验、稳定性试验、药物透皮吸收试验等。

（五）典型产品举例

例　狗皮膏

【处方】 生川乌 80 g、生草乌 40 g、羌活 20 g、独活 20 g、青风藤 30 g、香加皮 30 g、防风 30 g、铁丝威灵仙 30 g、苍术 20 g、蛇床子 20 g、麻黄 30 g、高良姜 9 g、小茴香 20 g、官桂 10 g、当归 20 g、赤芍 30 g、木瓜 30 g、苏木 30 g、大黄 30 g、油松节 30 g、续断 40 g、川芎 30 g、白芷 30 g、乳香 34 g、没药 34 g、冰片 17 g、樟脑 34 g、肉桂 11 g、丁香 17 g。

【制法】 以上 29 味，乳香、没药、丁香、肉桂分别粉碎成粉末，与樟脑、冰片粉末配研，过筛，混匀；其余生川乌等 23 味酌予碎断，与食用植物油 3 495 g 同置锅内炸枯，去渣，滤过，炼至滴水成珠。另取红丹 1 040～1 140 g，加入油内，搅匀，收膏，将膏浸泡于水中。取膏，用文火熔化，加入上述粉末，搅匀，分摊于兽皮或布上，即得。

【功能与主治】 祛风散寒，活血止痛。用于风寒湿邪，气血瘀滞所致的痹病，症见四肢麻木、腰腿疼痛、筋脉拘挛、跌打损伤、闪腰岔气、局部肿痛；或寒湿瘀滞所致的脘腹冷痛、行经腹痛、湿寒带下、积聚痞块。

【制备操作要点】 ①方中乳香、没药、丁香、肉桂为贵重细料药，故粉碎成细粉；而樟脑、冰片能产生低共熔又具有挥发性，须与其他粉末配研；剩余的药物用油炸取时油温比较高，只需稍加粉碎。②炼油时要不断搅拌，注意炼制的程度。③炼好的膏有一定的毒性，而此毒可溶于水，故用水浸泡去掉“火毒”，要控制好去“火毒”的时间。去了“火毒”的膏老嫩适宜但不宜摊涂，所以需文火加热使之熔化。④处理好的药物细粉在摊涂之前加入或撒在摊涂好的膏面上，要在低于 70 ℃的条件下加入药物的细粉，这样便可得到高质量的黑膏药。⑤在制备时，要保持操作环境的通风设备运转正常。

三、橡胶膏剂制备技术

（一）橡胶膏剂的含义

橡胶膏剂系指提取物或化学药物与橡胶等基质混匀后，涂布于背衬材料上制成的贴膏

剂。不含药的如橡皮膏，含药的如伤湿止痛膏。一般膏面应光洁，厚薄均匀，色泽一致，无脱膏、失黏现象。布面应平整，洁净，无漏膏现象，盖衬两端应大于胶布。橡胶膏剂黏着力强，不经预热可直接贴于皮肤上，不污染衣物，携带方便；但膏层较薄，药效维持时间较短。主要通过透皮吸收发挥治疗作用，多用于因风湿引起的关节、肌肉痛，扭伤，伤筋等。近年来穴位贴药法的使用正在扩大此类制剂的应用范围。一些内科疾病，如心绞痛、高血压等也可使用橡胶膏剂。

（二）基质

1. 橡胶　为基质的主要原料，具有弹性、低传热性、不透气和不透水的性能。

2. 增黏剂　增加膏体的黏性。过去常用松香，但松香酸会加速橡胶膏剂的老化，现多采用甘油松香脂、氢化松香、β-蒎烯等，具有抗氧化、耐光、耐老化和抗过敏等性能，可提高橡胶膏剂的稳定性。

3. 软化剂　用于软化生胶，增加膏体的可塑性及成品的耐寒性，改善膏浆的黏性。常用的有植物油、凡士林、羊毛脂、液状石蜡、邻苯二甲酸二丁酯等。中药挥发性成分也具有一定的软化作用，处方中若含有较多挥发性成分，可酌情减少软化剂的用量，但挥发性成分易挥发散失，贮存过程中易致膏面干燥而失黏，故不宜过多使用。

4. 填充剂　常用氧化锌、锌钡白（立德粉）。氧化锌能与松香酸生成松香酸的锌盐而使膏料的黏性上升，具有系结牵拉涂料与裱褙材料的功能，同时亦能减弱松香酸对皮肤的刺激，还有缓和的收敛作用。锌钡白常用于热压法制备橡胶膏剂，其特点是遮盖力强，胶料硬度大。

（三）橡胶膏剂的制备工艺流程和方法

橡胶膏剂常用的制备方法有溶剂法和热压法两种，制备工艺流程如图 14－5 所示。

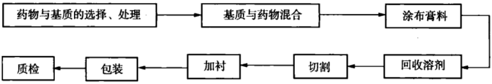


图 14－5　橡胶膏剂制备工艺流程

1. 溶剂法　取橡胶洗净，在 50～60 ℃加热干燥或晾干，切成块状，在炼胶机中塑炼成网状薄片，消除静电 18～24 h 后，浸于适量汽油中，待溶胀后移至打胶机中，搅匀，分次加入凡士林、羊毛脂、氧化锌、松香等制成基质，再加入药物，搅匀，涂膏，盖衬，切片即得。

2. 热压法　取橡胶洗净，在 50～60 ℃加热干燥或晾干，切成块状，在炼胶机中塑炼成网状薄片，加入油脂性药物等，待溶胀后再加入其他药物和锌钡白或氧化锌、松香等，搅拌均匀，涂膏，盖衬，切片即得。

（四）质量评价

按照《中国药典》（2010 年版）一部对橡胶膏剂质量检查有关规定，需进行如下方面的质量检查：

1. 外观性状　膏料应涂布均匀，膏面应光洁、色泽一致，无脱膏、失黏现象；背衬

面应平整、洁净，无漏膏现象。

2. 残留溶剂　制备时涂布中若使用有机溶剂的，必要时应检查残留溶剂。

3. 规格大小　每片的长度和宽度，按中线部位测量，均不得小于标示尺寸。盖衬两端要稍大些。

4. 含膏量　橡胶膏剂按《中国药典》(2010 年版) 一部附录中贴膏剂含膏量检查法第一法检查，应符合该品种项下的有关规定。

5. 耐热性　除另有规定外，取供试品 2 片，除去盖衬，在 60 ℃加热 2 h，放冷后，膏背面应无渗油现象；膏面应有光泽，用手指触试应仍有黏性。

6. 其他检查　重量差异、微生物限度等按照《中国药典》(2010 年版) 附录相关内容检查法检查，应符合规定。

(五) 典型产品举例

例　伤湿止痛膏

【处方】 伤湿止痛流浸膏 50 g、水杨酸甲酯 15 g、颠茄流浸膏 30 g、樟脑 20 g、芸香浸膏 12.5 g、薄荷脑 10 g、冰片 10 g。

【基质处方】 橡胶、松香各 16 kg，羊毛脂 4 kg，凡士林 1.5 kg，液状石蜡 1 kg，氧化锌 20 kg，汽油 45 kg。

【制法】 以上 7 味，伤湿止痛流浸膏系取生草乌、生川乌、乳香、没药、生马钱子、丁香各 1 份，肉桂、荆芥、防风、老鹳草、香加皮、积雪草、骨碎补各 2 份，白芷、山柰、干姜各 3 份，粉碎成粗粉，用 90%乙醇制成相对密度约为 1.05 的流浸膏；按处方量称取各药，另加 3.7～4.0 倍重的由橡胶、松香等制成的基质，制成涂料。进行涂膏，切段，盖衬，切成小块，即得。

【功能与主治】 祛风湿，活血止痛。用于治疗风湿性关节炎、肌肉疼痛、关节肿痛。

【处方分析】 伤湿止痛流浸膏、水杨酸甲酯、颠茄流浸膏、樟脑、芸香浸膏、薄荷脑、冰片为药物。橡胶是基质的主要原料，松香能增加橡皮膏剂的黏性，氧化锌为填充剂，并能与松香酸生成松香酸锌，减弱松香酸对皮肤的刺激。羊毛脂、凡士林和液状石蜡为软化剂，可防止膏剂硬固，并能保持适宜的可塑性与贴着性。汽油为溶剂。

【制备操作要点】 ①在制备过程中首先要注意生产环境必须满足橡皮膏剂的生产要求；②用渗漉法提取中药材中的成分时渗漉液一定要分步收集，浓缩之前要净化，加热的方式只能用蒸汽或水浴并不断搅拌；③薄荷脑、樟脑、冰片为挥发性成分，不宜加热，直接粉碎加入基质中；④橡胶须充分溶胀后才能进一步操作。

四、巴布膏剂 (凝胶膏剂) 制备技术

(一) 巴布膏剂的含义

巴布膏剂 (凝胶膏剂) 系指提取物、饮片或化学药物与适宜的亲水性基质混匀后，涂布于背衬材料上制成的贴膏剂。

(二) 巴布膏剂的特点

巴布膏剂具有以下特点：①载药量大，尤其适用于中药浸膏。②与皮肤相容性好，透气，耐汗，无致敏及刺激性。③药物释放性好，能提高皮肤的水化作用，有利于药物透皮吸收。④使用方便，不污染衣物，反复贴敷仍能保持原有黏性。因此，巴布膏剂是具有广

阔发展前景的外用剂型。

知识链接：巴布膏剂与中国传统硬膏剂的区别

巴布膏剂含水量高，基质结构中含有近50%～60%的水分，非常接近人体皮肤含水状况。在这样的环境中，药物可以在其中沿着浓度梯度自由移动。贴敷于人体表皮的膏体层中的药物被吸收一部分后，远端药物分子可以自动向浓度低的皮肤表层转移。由此造成膏体内药物最大限度地渗透人体皮肤进入局部组织。这种高含水量造成了该剂型与传统硬膏剂有非常明显的区别。

1. 高舒适性　由于湿润、黏着，贴敷后可以随时局部微观调整位置，而不会影响黏着力和再次粘贴的使用。不会在皮肤上形成胶固状态，自然没有撕脱时的扯汗毛、疼痛、局部红肿、瘙痒、丘疹等弊病。而这些正是传统硬膏剂的主要弊端。

2. 高延展性　由于巴布剂使用的无纺布为任意方向延展度良好的品种，当贴敷在活动度大的关节等部位时，膏体完全可以随关节、皮肤的伸展而伸缩，解除了在关节部位贴膏药产生的撕拉牵扯等不适感觉。

3. 高渗透性　巴布剂可以保证所含药物在短时间内快速渗透进入人体皮肤，并迅速到达局部组织。值得一提的是，由于膏体中含药量少，贴敷后在局部关节腔液中检测出的药物浓度远大于血中药物浓度。说明药物并非依靠吸收入血后，再到达关节腔内发挥药效，而是被动渗透进入表皮、皮下组织和关节腔的。在一定时间内，贴敷时间与局部关节腔内药物浓度成正比。

4. 高可靠性　巴布剂极少引起过敏等不适反应。

传统的膏药多属于橡胶膏类，贴敷后，接触皮肤的一层药物逐步被皮肤吸收而发挥作用。但是，由于橡胶膏对人体表皮的高黏附性和刺激性，会造成相当数量的患者有局部红、肿、瘙痒、皮疹等不良反应。

（三）巴布膏剂的组成

1. 背衬层　为基质的载体，常选用无纺布、人造棉等。

2. 防黏层　用于保护膏体，常选用聚丙烯及聚乙烯薄膜、聚酯薄膜及玻璃纸等。

3. 膏体　为巴布剂的主要部分，由药物和基质构成。膏体应有适当黏性，能与皮肤紧密接触而发挥治疗作用。基质决定了巴布剂的黏着性、舒适性、物理稳定性等特征。基质的原料主要包括：①黏合剂：常用的有海藻酸钠、西黄蓍胶、明胶、聚丙烯酸及其钠盐、羧甲基纤维素及其钠盐。②保湿剂：常用聚乙二醇、山梨醇、丙二醇、丙三醇及它们的混合物。③填充剂：常用微粉硅胶、二氧化钛、碳酸钙、高岭土及氧化锌等。④渗透促进剂：可用氮酮、二甲基亚砜、尿素等，近年来多用氮酮。氮酮与丙二醇合用能提高氮酮的促渗透作用。芳香挥发油物质如薄荷脑、冰片等也有促渗透作用。另外，还可根据药物的性质加入表面活性剂等附加剂。

（四）巴布膏剂的制备方法

巴布膏剂的制备方法因主药的性质、基质原料类型的不同而不同。一般的制备方法是：将高分子物质胶溶，按一定顺序加入黏合剂等其他附加剂，制成均匀基质后，再与药物混匀，涂布，压合防黏层，分割，包装，即得。

在搅拌炼制过程中，搅拌速率对膏体物理性状的影响不容忽视。速度过快，不但会给膏体带来很多气泡，而且由于剪切力的作用会破坏膏体形成的氢键而使黏度下降；速度变

慢，膏体不易均匀。还有膏体的含水量对膏体的物理性状也有影响，含水太高或太低都会产生不良影响，一般情况以含水量为30%～60%适宜。

与传统的膏药相比，巴布剂膏药的生产要求较高。在生产工艺方面，传统的橡皮膏要靠汽油来溶解挥发，生产时必须做好防火防爆措施，不仅安全性差，生产成本也高；而巴布剂膏药是采用水溶性高分子材料制成，不仅大大提高了生产的安全性，而且使用时也更方便舒适，不易发生不良反应。

（五）典型产品举例

例 芳香巴布膏剂

【处方】 聚丙烯酸钠5份、淀粉丙酸酯5份、二氧化钛0.25份、甘油40份、薰衣草油0.6份、柠檬油0.2份、二氧化硅3份、尼泊金甲酯0.1份、尼泊金丙酯0.05份、乙醇1份、聚山梨酯-80 0.05份、乙酸乙烯酯3份、氢氧化铝干凝胶0.05份、纯化水适量。

【制备】 将上述物质加纯化水适量混匀，涂布于无纺纤维织物上，盖上防粘层即得。

【功能与主治】 具有芳香治疗作用。贴于体表可产生轻松和兴奋作用。

任务四 糊剂制备技术

一、糊剂的含义与分类

（一）糊剂的含义

糊剂系指多量药物细粉与适宜赋形剂制成的糊状制剂。糊剂的外观与软膏剂类似。由于含固体粉末一般在25%以上，吸水能力大，不妨碍皮肤的正常排泄，具有收敛、消毒、吸收分泌物作用。适用于多量渗出的皮肤，慢性皮肤病如亚急性皮炎、湿疹及结痂成疮等轻度渗出性病变也适用。

（二）糊剂的分类

根据赋形剂不同，糊剂可分为水性糊剂和油性糊剂两类。

1. 水性糊剂　系指以水、酒、醋、药汁、蜂蜜、饴糖、淀粉或其他水溶性高分子物质为基质调制而成的糊剂，无油腻性，易清洗。

2. 油性糊剂　系指以麻油等植物油或凡士林为赋形剂制成的糊剂，具有油腻性。常用于疮疡疖肿、烧烫伤等。

二、糊剂制备与举例

1. 制备　通常是将药物粉碎成细粉，粉状药物应过六号筛。也有将药物按所含有效成分采用适当方法提取制得干浸膏，再粉碎成细粉。然后与基质搅拌均匀，调成糊状。基质需加热时，温度不应过高，一般控制在70℃以下，以免淀粉糊化。

2. 举例

例 皮炎糊

【处方】 白屈菜500 g、白鲜皮根500 g、淀粉100 g、冰片1 g。

【制备】 将白屈菜和白鲜皮根分别粉碎成粗末，用pH值为4的醋酸水与70%的乙醇

渗漉，制成流浸膏，加入淀粉，加热搅拌成糊状。然后将冰片溶于少量乙醇中，加入搅匀，即得。

【功能与主治】 消炎，祛湿，止痒。用于稻田皮炎、脚气等。

知识拓展：经皮给药技术在中药制剂应用中的研究

中药外治法是中医疗法的一个重要组成部分，具有悠久的历史和丰富的文献资料，在局部皮肤或全身系统疾病尤其是一些疑难杂症的治疗中广为应用。目前，国内应用现代经皮给药技术研究中药经皮给药制剂十分活跃，主要有以下方面：

（1）中药有效成分的体内外经皮渗透特性研究。

（2）促进中药透皮吸收方法的研究，又分为：①中药挥发油作为渗透促进剂的研究；②复合渗透促进剂的研究；③新型药物载体提高药物渗透速率的研究；④物理学方法促渗透研究。

（3）经络穴位经皮给药的研究。

（4）中药经皮给药制剂的研究，包括中药有效成分或有效部位经皮给药制剂的研究和中药及其复方提取物经皮给药制剂的研究。

思考题

1. 名词解释：软膏剂、黑膏药、橡胶膏剂、巴布膏剂、糊剂。
2. 简述软膏剂的制备方法。
3. 软膏剂常用的基质有哪些？
4. 简述黑膏药的制备工艺流程。

（邱娇英）

项目十五　栓剂制备技术

教学目标

1. 能力目标：

熟练掌握热熔法制备栓剂的操作；会对栓剂进行质量评价。

2. 知识目标：

能掌握栓剂的特点及热熔法制备栓剂的制备工艺流程，置换价的意义及计算方法；熟悉栓剂的质量评价及常用基质；了解栓剂中药物的吸收与影响吸收的因素。

任务一　基础知识

一、栓剂的含义与种类

栓剂系指提取物或饮片细粉与适宜基质制成供腔道给药的固体制剂。栓剂在常温下为固体，纳入人体腔道后，在体温作用下能够迅速软化、融化或溶解，并易与分泌液混合，逐渐释放药物而产生局部或全身作用。一般情况下，对胃肠道有刺激性，在胃中不稳定或有明显肝首过效应的药物，可以考虑制成直肠给药的栓剂。

因施用腔道的不同，栓剂可分为直肠栓、阴道栓和尿道栓等。直肠栓有鱼雷形、圆锥形或圆柱形等，如图 15－1 所示。其中以鱼雷形为好，纳入肛门后，能适应肛门括约肌的收缩而引入直肠内。阴道栓有鸭嘴形、球形或卵形，如图 15－2 所示。其中以鸭嘴形为好，其表面积最大。近年阴道栓应用有所减少，逐渐被阴道用片剂或胶囊剂所替代。尿道栓一般为棒状。

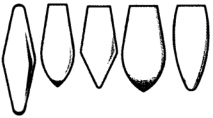


图 15－1　直肠栓外形

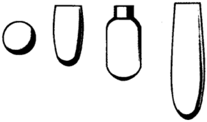


图 15－2　阴道栓外形

除普通栓剂外，栓剂因释药速率不同，可分为快速释药的栓剂（如中空栓）和持续释药的缓释栓。

二、栓剂的特点

栓剂因为给药后的吸收途径不同，可在腔道内起局部作用，或由腔道吸收至血液起全身作用。

1. 局部作用　栓剂可在腔道起润滑、抗菌、杀虫、收敛、止痛、止痒等局部作用。

2. 全身作用　栓剂经腔道吸收入血后可发挥全身作用，并且，与口服给药不同的是：①药物不受酶和胃肠道 pH 值的破坏而失去活性；②避免药物对胃黏膜的刺激性；③药物直肠吸收，大部分不受肝脏首过作用的破坏，可以降低对肝脏的毒性刺激；④直肠吸收比口服影响因素少。

栓剂用法简便，剂量准确，适用于不能或者不愿口服给药的患者，尤其适宜婴儿和儿童用药；也是伴有呕吐患者疾病治疗的有效途径之一。但栓剂也有一些缺点，如吸收不稳定，应用时不如口服制剂方便等。

三、栓剂的质量要求

1. 外观　栓剂中的药物与基质应混合均匀，外观应完整光滑、无裂缝、不起"霜"或变色，从纵切面观察应是混合均匀的；应有适宜的硬度，以免在包装或贮存时变形。

2. 刺激性　栓剂塞入腔道后应无刺激性，应能融化、软化或溶化，并与分泌液混合，逐渐释放出药物，产生局部或全身作用。

3. 栓剂的包装　栓剂所用内包装材料应无毒性，并不得与药物或基质发生理化作用。除另有规定外，栓剂应在 30 ℃以下密闭贮存，防止因受热、受潮而变形、发霉、变质。

四、栓剂中药物的吸收途径与影响栓剂中药物吸收的因素

（一）栓剂中药物的吸收途径

栓剂中药物在直肠内的吸收途径有 3 条，既有血液途径也有淋巴途径。

1. 门肝系统　通过直肠上静脉，经门静脉进入肝脏，经肝脏代谢后再由肝脏进入大静脉。

2. 非门肝系统　通过直肠下静脉和肛门静脉，经髂内静脉绕过肝脏，进入下腔大静脉，进入大循环。

3. 淋巴系统　淋巴系统对直肠药物的吸收与血液有同样重要的地位，直肠淋巴系统也是栓剂中药物吸收的一条重要途径。

在直肠内的药物吸收途径与栓剂纳入肛门的深度有关，栓剂纳入直肠时，愈靠近直肠下部，栓剂中药物吸收时不经过肝脏的量就越多。当栓剂距肛门 2 cm 时，给药总量的 50%～70%不经过肝脏；当栓剂距肛门 6 cm 时，药物在此部位的吸收，大部分要经过直肠上静脉进入门肝系统，此时，药物受肝首过作用影响。直肠中药物吸收途径如图 15－3 所示。

由于阴道附近的血管几乎都与血液大循环相连，所以阴道用栓剂给药后，药物的吸收不经肝脏，且吸收速度较快。

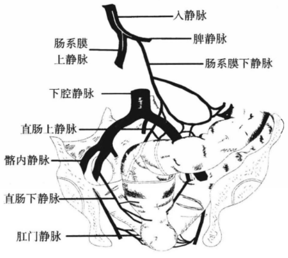


图 15－3　栓剂直肠给药的吸收途径

（二）影响栓剂中药物吸收的因素

直肠黏膜是类脂膜的结构，能起到屏障和保护的作用。影响栓剂中药物直肠吸收的主要因素有以下几个方面：

1. 吸收途径　同种药物，由于纳入肛门的深度不同，会由不同的吸收途径吸收，会导致栓剂中药物的吸收速率和程度存在差异。

2. 生理因素　直肠中有内容物存在时，会影响药物的扩散及药物与直肠吸收表面的接触，所以充有内容物的直肠比空直肠对药物的吸收少。栓剂在直肠中的保留时间也影响栓剂的吸收，保留时间越长，吸收越趋完全。另外，腹泻、组织脱水及结肠梗阻等均能影响药物从直肠部位吸收的速度和程度。

3. 药物因素　药物的溶解性、溶解度与解离度及粒径大小等均会影响药物的直肠吸收。因为直肠黏膜为类脂膜，所以，脂溶性药物及非解离型的药物较解离型药物在直肠内更容易吸收，水溶性药物吸收亦较好。弱酸、弱碱比强酸、强碱、强电离的药物更容易吸收，分子型药物易透过肠黏膜，而离子型药物则不易透过。不易溶解的药物由于直肠部位的体液少，不足以使药物很快溶解，可用其盐类或可溶性化合物制成栓剂，以利于吸收。难溶性药物宜减小粒径以增加溶出和吸收。

4. 基质因素　栓剂纳入腔道后，药物需从基质中释放出来，再分散或溶解于分泌液中，最后被吸收利用。药物从基质中释放得快，则局部浓度大而作用强；否则，作用缓慢而持久。如果水溶性药物分散在油脂性基质中，脂溶性药物分散在水溶性基质中，药物能很快释放于分泌液中，故吸收较快。如果脂溶性药物分散于油脂性基质，药物须由油相转入水性分泌液中方能被吸收，此过程与药物在油和水两相中的分配系数有关。表面活性剂能增加药物的亲水性，能加速药物向分泌液中转入，有助于药物的释放。但表面活性剂的浓度不宜过高，以免在分泌液中形成胶束而使药物吸收量下降。

五、栓剂的基质

（一）基质的要求

栓剂的基质不仅是药物的载体，使药物成型，且可影响药物的作用效果。理想的基质应符合以下要求：

（1）在室温时应有适当的硬度，塞入腔道时不变形、不碎裂，在体温下易软化、熔融或溶解。

（2）与主药无配伍禁忌，无毒性、无过敏性、对黏膜无刺激性，不影响主药的含量测定。

（3）熔点与凝固点相距较近，具润湿与乳化能力，能混入较多的水。

（4）在贮藏过程中不易霉变，且理化性质稳定。

（5）适用于各种方法制备栓剂。

（6）对于油脂性基质还要求皂化值在200～245，酸值低于0.2，碘值低于7。

（二）基质的类型

栓剂常用基质可分为油脂性基质和水溶性基质。肛门栓可以根据药物的性质和用药需求选用油脂性基质或水溶性基质。由于油脂性基质在阴道内不能被吸收，有残留物形成，故不宜作阴道栓的基质，所以制备阴道栓可选用水溶性或与水能混溶的基质。栓剂基质的类型及代表品种如下：

1. 油脂性基质

（1）可可豆脂：是从梧桐科植物可可树的种仁中提炼精制而成脂肪油。可可豆脂是含硬脂酸、棕榈酸、油酸、亚油酸和月桂酸的甘油酯，熔程为29～34 ℃，加热至25 ℃时即开始软化，在体温时能迅速熔化，对黏膜无刺激性，是较好的栓剂基质。可可豆脂是同质多晶型，有α、β、γ三种晶型，其中β型稳定，熔点为34 ℃，当加热至36 ℃后再迅速冷却时，则形成大量的α、γ晶型而使熔点降为24 ℃，以至难以成型和包装。因此，必须注意加热条件，温度不宜过高，制备时应缓缓加热至总量2/3熔化时即停止加热，利用余热使其全部基质熔化。部分药物如樟脑、薄荷脑、苯酚和水合氯醛等可使可可豆脂的熔点降低，可加入适量蜂蜡、鲸蜡提高熔点。

（2）香果脂：由樟科植物香果树的成熟种仁压榨提取得到的固体脂肪，或成熟种仁压榨提取的油脂经氢化后精制而成。熔点30～36 ℃，碘值1～5，酸值小于3.0，皂化价255～280。本品化学组成为饱和脂肪酸甘油酯，不饱和脂肪酸含量少，脂肪酸主要为月桂酸、癸酸，尚有少量肉豆蔻酸和油酸。

（3）半合成脂肪酸甘油酯类：是目前较理想的一类栓剂基质。其化学组成是12～18碳饱和混合脂肪酸甘油酯，系游离脂肪酸经部分氢化，再甘油酯化而得的甘油三酯、二酯及一酯的混合酯，主要是三酸甘油酯。这类基质具有不同的熔点，可按不同的药物要求来选择，抗热性能较好；乳化水分的能力较强，可以制备乳剂型基质；所含的不饱和基团较少，碘值和过氧化值很低，在贮存中较稳定，不易酸败。因此，这类半合成基质已经基本上取代了天然油脂。国内已有半合成椰油酯、半合成山苍子油酯、半合成棕榈油酯等用于栓剂的制备。

1）半合成椰油脂：系椰子油加硬脂酸再与甘油酯化而成。本品为乳白色块状物，熔

点 29～34 ℃，有油脂臭，吸水能力小于 20%，其刺激性小，抗热能力较强。

2）半合成山苍子油脂：由山苍子油水解、分离得月桂酸再加硬脂酸与甘油经酯化而得的混合脂肪酸酯。3 种单酯混合比例不同，成品熔点也不同，规格有：34 型（33～35 ℃）、36 型（35～37 ℃）、38 型（37～39 ℃）、40 型（39～41 ℃）等。其中以 38 型为最常用。

3）半合成棕榈油脂：系以棕榈仁油经碱处理而得皂化物，再经酸化得棕榈油酸，加入不同比例硬脂酸、甘油经酯化而得到的油脂。本品为乳白色固体，熔点分别为 33.2～33.6 ℃、38.1～38.3 ℃和 39.0～39.8 ℃，其基质对腔道黏膜的刺激性小，抗热能力强，酸值和碘值低，化学性质稳定。

4）硬脂酸丙二醇酯：系由硬脂酸与 1、2 -丙二醇经酯化而成，是硬脂酸丙二醇单酯与双酯的混合物，为乳白色或微黄色蜡状固体，略有脂肪臭，水中不溶，遇热水可膨胀。熔点 36～38 ℃，对腔道黏膜无明显刺激性，安全无毒。

（4）氢化植物油：将花生油、棉子油或椰子油等植物油加压，使部分或全部氢化，得到的白色固体脂肪，称为半硬化油或硬化油，总称氢化油。由于所含不饱和基团较少，故比原来的油脂稳定。此类基质必要时可加蜡或植物油调节熔点。本类基质释药能力较差，可加入适量表面活性剂改善其释药能力。

2. 水溶性及亲水性基质

（1）甘油明胶：系用明胶、甘油与水制成，具有弹性，不易折断，在体温时不熔融，但塞入腔道后可缓慢溶于分泌液中，延长药物的疗效。其中药物的溶出速度可随水、明胶、甘油三者的比例不同而改变。甘油与水的含量越高越易溶解，水分过多则成品变软，甘油能防止栓剂干燥。以本品为基质的栓剂在干燥环境中贮存能失水，湿度大的条件下可吸收水分，易于滋生霉菌等微生物，故需要加入防腐剂。本品常作阴道栓的基质，但此类基质不适用于与蛋白质有配伍禁忌的药物，如鞣酸、重金属盐等，因为明胶为蛋白质的水解产物。

（2）聚乙二醇类：为乙二醇高分子聚合物的总称，具有不同的聚合度、相对分子质量和物理性状。其平均相对分子质量为 200、400 及 600 者为透明无色液体，1 000 者呈软蜡状（熔点为 38～40 ℃），PEG - 4 000 和 PEG - 6 000 的熔点分别为 40～48 ℃、55～63 ℃，常温下为固体。

以两种或两种以上的不同平均分子量的聚乙二醇加热熔融可制得理想硬度的栓剂基质。本品遇体温不熔化，但能缓缓溶于直肠液中，对直肠黏膜有一定的刺激性，加入 20%以上的水可降低其刺激性。也可以在纳入腔道前先用水润湿，或在栓剂表面涂一层鲸蜡醇或硬脂醇薄膜，防止刺激。本品的优点是制成的栓剂夏天亦不软化，不需冷藏；缺点是易吸湿受潮变形。痔疮患者使用后，可从肠黏膜吸收水分，对直肠黏膜组织有刺激作用。

任务二　栓剂制备技术

一、栓剂制备方法

栓剂的制备方法有搓捏法、冷压法和热熔法3种。油脂性基质可以采用任意方法制备，水溶性基质一般采用热熔法制备。目前生产中以热熔法应用最为广泛。

1. 搓捏法　取药物置乳钵中，加入等量的基质研匀后，分次加入剩余的基质，边加边研，使之形成均匀的可塑性团块。必要时可加适量的植物油或羊毛脂以增加可塑性。然后置于瓷板上，搓揉，加压转动，使之成为圆柱体，再按需要量分割成若干等份，搓捏成适当的形状。此法适用于油脂性基质栓剂的少量制备。

2. 冷压法　取药物置适宜的容器内，加等量的基质混合均匀后，再加剩余的基质混匀，制成团块，冷却后，再制成粉末状或粒状，然后装填于制栓机内，通过模型压成一定的形状。此法适用于油脂性基质栓剂的大量生产。

3. 热熔法　热熔法的制备工艺流程如图15－4所示。

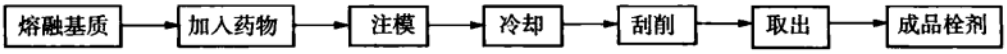


图15－4　热熔法制备工艺流程

少量制备时，先将模型洗净、擦干，用润滑剂少许涂布于模型内部。将计算量的基质锉成粉末在水浴上加热使熔融，然后按药物性质以不同方法加入药物，混合均匀，趁热不间断地倾入模型至稍溢出模口，放至冷却，待完全凝固后，用刀切去溢出部分，开启模型将栓剂取出，如栓剂上有多余的润滑剂可用滤纸吸去。栓剂模型如图15－5和图15－6所示。

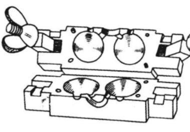


图15－5　阴道栓模型

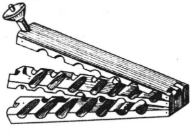


图15－6　肛门栓模型

用热熔法大量生产栓剂采用自动化制栓机。制栓过程中由机器完成填充、排出、清洁模具等操作。温度和生产效率可按能获得最适宜的连续自动化的生产要求来调整，一般为3 500～3 600粒/h。

二、栓剂中药物的加入方法

栓剂中药物与基质应有适宜比例，中药栓剂中的中药饮片应经过提取、分离、精制处

理，以使栓剂易于成型且含药量高。栓剂制备时，根据药物的性质不同，加入方法主要分为以下几种：

1. 不溶性药物　如贵重中药细粉，一般应粉碎成细粉或最细粉，能全部通过六号筛，再与基质混匀。

2. 脂溶性药物　如樟脑、中药提取物、挥发油等。挥发油或冰片等可直接溶解于已熔化的油脂性基质中，如果药物用量大，会降低基质的熔点或使栓剂过软，此时可加适量蜂蜡、鲸蜡调节；或以适量乙醇溶解加入水溶性基质中；或加乳化剂乳化分散于水溶性基质中。

3. 水溶性药物　如中药水提液或与水、甘油混合的药物，可直接与已熔化的水溶性基质混匀；或加少量水，用适量羊毛脂吸收后，与油脂性基质混匀；或将提取液干燥制成干浸膏粉，直接与已熔化的油脂性基质混匀。

知识链接：栓剂中药物的剂量

一般情况下，栓剂的剂量应至少相当于口服剂量，或为口服剂量的1.5～2倍；若为毒性药物不应超过口服剂量。但适宜的直肠给药量及栓剂的大小、形状、基质的选择，均应根据药物的理化性质（如物理状态、溶解性和分配系数等）及基质的性质（如熔点、溶解性和表面活性）等经试验研究而定。

三、附加剂的选用

栓剂制备时可根据需要选择使用附加剂，其类型有如下几种：

1. 吸收促进剂　如氮酮、聚山梨酯-80等。
2. 吸收阻滞剂　如海藻酸、羟丙基甲基纤维素等。
3. 增塑剂　如聚山梨酯-80、甘油等。
4. 抗氧剂　如没食子酸、抗坏血酸等。
5. 润滑剂　若为油脂性基质的栓剂可选用软肥皂、甘油各1份与90%乙醇5份制成的醇溶液做润滑剂；水溶性或亲水性基质的润滑剂可以选用液状石蜡、植物油等。

四、置换价

在栓剂中药物的重量与同体积基质重量之比值称为置换价，也称为置换值，它在栓剂生产中对保证投料计算的准确性具有重要意义。不同的栓剂处方，用同一模型模具所制得的栓剂体积是相同的，但其重量则随基质与药物密度的不同而变化。根据置换价可以对药物置换基质的重量进行计算。

置换价的测定：取基质适量，制成不含药物的栓剂若干枚，准确称定，求出每枚不含药的空白栓重量为G，再精密称取适量药物，加入基质共同制备含药栓若干枚，并求出每枚含药栓重量为M，每枚含药栓中的主药重量为W，那么$M-W$即为含药栓中基质的重量，而$G-(M-W)$即为纯基质栓与含药栓中基质重量之差，亦即为与药物同体积（被药物置换）的基质重量。置换价（f）的计算公式为

$$f=\frac{W}{G-(M-W)} \tag{15-1}$$

式中，W为每粒栓中的主药重量；G为纯基质的空白栓重量；M为含药栓重量。

已经求出置换值，则制备每粒栓剂所需基质的理论用量（X）为

$$X=G-\frac{W}{f} \tag{15-2}$$

式中，X为每粒栓剂所需基质的理论用量；G为纯基质的空白栓重量；W为每粒栓中的主药重量；f为置换价。

在实际生产中，还需要增补操作过程中的损耗。

例　如制备鞣酸栓剂，已知每粒含鞣酸 0.2 g，用可可豆脂为基质，空白基质栓重 2 g，已知鞣酸对可可豆脂的置换价为 1.6，求每粒栓需要基质多少克？每粒栓的实际重量有多少？

解：根据公式 15－2，将数值代入，则每粒鞣酸栓剂所需可可豆脂的量为

$$X=G-\frac{W}{f} \qquad X=2-\frac{0.2}{1.6}$$

$$X=1.875\ \text{g}$$

每粒栓的实际重量＝1.875＋0.2＝2.075 g

答：每粒栓需要基质 1.875 g，每粒栓的实际重量为 2.075 g。

任务三　栓剂的质量评价与典型栓剂举例

一、栓剂的质量评价

1. 重量差异　取栓剂 10 粒，精密称定总重量，求得平均粒重后，再分别精密称定各粒重量，每粒重量与标示粒重相比较（无标示粒重的栓剂，与平均粒重比较），超出限度的粒数不得多于 1 粒，并不得超出限度一倍。重量差异限度应符合表 15－1 中的规定。

表 15－1　栓剂重量差异限度

平均重量	重量差异限度
1 g 以下或 1 g	±10%
1 g 以上至 3 g	±7.5%
3 g 以上	±5%

2. 融变时限　除另有规定外，按照《中国药典》（2010 年版）一部（附录Ⅻ B）融变时限检查法检查。

除另有规定外，脂肪性基质的栓剂 3 粒均应在 30 min 内全部融化、软化，或触压时无硬心；水溶性基质的栓剂 3 粒均应在 60 min 内全部溶解。如有 1 粒不合格，应另取 3 粒复试，均应符合规定。

3. 微生物限度　按照《中国药典》（2010 年版）一部（附录ⅫⅠC）微生物限度检查法检查，应符合规定。

二、栓剂的包装与贮藏

少量栓剂制成后应置于小纸盒内，内衬有蜡纸，并进行间隔，以免接触粘连。也有用

塑料盒（类似于硬胶囊壳的上下两节）进行栓剂的单独包装。大生产用栓剂包装机，将栓剂直接密封在玻璃纸或塑料泡眼中。

栓剂于干燥阴凉处或 25 ℃以下贮存，并且贮存的时间不宜过长，以免由于基质酸败而产生刺激性，或因微生物的繁殖而腐败。在工业生产时可加入适量防腐剂改善。

三、典型栓剂举例

例　复方沙棘子油栓

【处方】 沙棘子油 500 g、蛇床子 150 g、苦参 80 g、炉甘石 150 g、乳香 50 g、没药 50 g、冰片 20 g、甘油明胶 1 700 g，共制 1 000 枚。

【制法】 苦参加酸水分别煎煮 3 次，每次 1 h，滤过，合并滤液，浓缩至 200 mL，冷却后加乙醇 1 500 mL 搅匀，用氢氧化钠液调 pH 值至 8，以氯仿萃取，至溶液不显生物碱反应，回收氯仿，浓缩至浸膏备用。

蛇床子加水分别煎煮 3 次，每次 1 h，滤过，合并滤液，浓缩至浸膏备用。

冰片研细，与炉甘石、乳香、没药等细粉配研，混匀。另取甘油明胶基质置 75 ℃水浴中加热熔融，加入相同温度的沙棘子油和水，迅速乳化呈黏稠胶状，加入上述粉末和浸膏，混匀，待气泡消失即倾注栓模中，冷后取出，制成 1 000 粒，即得。

【功能与主治】 清热燥湿，消肿止痛，杀虫止痒，活血生肌。用于湿热下注所致的宫颈糜烂。症见带下量多，色黄或黄白，血性白带或性交后出血，外阴瘙痒、肿痛，腰腹垂胀等。

【处方分析】 沙棘子油、蛇床子、苦参、炉甘石、乳香、没药、冰片均为药物，甘油明胶为基质。

【制备操作要点】 ①将粉末和浸膏的混合物加入到熔化的甘油明胶、沙棘子油和水中，应搅拌均匀，气泡消失后再倾入栓模中，否则制出的栓剂含气泡，影响成品质量。②栓模中涂的润滑剂为油脂性润滑剂，如液状石蜡或植物油等。

思考题

1. 栓剂中药物的吸收途径有哪些？
2. 影响栓剂中药物吸收的因素有哪些？
3. 栓剂的基质常选用哪些物质？
4. 栓剂的制备方法有哪些？

（王　峰）

项目十六　气雾剂与喷雾剂制备技术

教学目标

1. 能力目标：

学会中药气雾剂的制备操作，会进行气雾剂与喷雾剂的质量评价。

2. 知识目标：

能掌握气雾剂的含义及特点、气雾剂的组成；熟悉气雾剂常用抛射剂的种类、气雾剂制备工艺以及质量评价；了解喷雾剂的含义。

任务一　气雾剂制备技术

一、气雾剂的含义与特点

(一) 气雾剂的含义

气雾剂系指提取物、饮片细粉与适宜的抛射剂共同封装在具有特制阀门装置的耐压容器中，使用时借助抛射剂的压力将内容物喷出雾状、泡沫状或其他形态的制剂。可供皮肤、呼吸道或腔道给药，发挥局部或全身治疗作用。

在临床治疗中应用最多的是吸入气雾剂，其吸收速度不亚于静脉注射剂。吸入气雾剂通过呼吸道吸入，主要靠肺部吸收发挥治疗作用。肺由肺内各级支气管、肺泡、血管及淋巴管等组成。肺泡的数目估计达 3 亿～4 亿个，总面积可达 50～100 m^2，超过体表面积的 25 倍。肺泡呈薄膜囊状，与分布于肺部的毛细血管紧密相连，肺的血液循环量最大，自心脏输出的血液几乎全部通过肺。当气雾剂以极细的微粒进入肺泡，瞬间即可转运到血液，因而气雾剂具有惊人的速效性。

知识链接：气雾剂的发展历史

气雾剂属气体药剂，在我国民间应用很早，古代就有用香树脂、桉叶油等燃烧时产生的气体吸入治病，还有将胡荽加酒煮沸以其香气治疗痘疹以及将莨菪和热水共置瓶中，嘴含瓶口以其气治疗牙病等气雾剂的记载。

自 20 世纪 60 年代以来，我国在定量吸入气雾剂方面的研究逐渐深入。特别是近年来，中药气雾剂的新品种不断增加，并以其速效、高效为特色，应用于对呼吸系统、心血管系统、外科出血、烧伤等方面疾病的治疗，已成为中医急症用药的剂型之

一。

（二）气雾剂的特点

1. 奏效迅速　气雾剂可直接到达作用（或吸收）部位，局部浓度高，显效快。

2. 稳定性好　药物封于不透明的容器内，避免与光线、空气、水分接触，不易被微生物污染，提高了药物的稳定性。

3. 剂量准确　可通过阀门控制剂量，喷出的雾粒微小，药物分布均匀，给药剂量准确。

4. 使用方便　可避免胃肠道的不良反应。

但气雾剂也有不足之处：①气雾剂包装需有耐压容器和阀门系统，并需特殊的生产设备，故成本高，操作复杂。②气雾剂借抛射剂蒸气压力给药，遇热或经撞击后易发生爆炸，并且可因封装不严导致泄漏而失效。③吸入型气雾剂由于干扰因素较多，在肺部吸收时往往不完全。④气雾剂的抛射剂由于高度挥发而具有制冷性，反复使用可引起给药部位不适。

（三）气雾剂的分类

1. 按相的组成分类　①二相气雾剂（气相与液相），由抛射剂的气相和药物与抛射剂混溶的液相所组成。②三相气雾剂（气相、液相、固相或液相）可分为3种：一是由抛射剂气相、药物水溶液（或水性溶液）相和液化抛射剂相所组成的二层气雾剂，药物溶液在上层，抛射剂在下层；二是混悬型气雾剂，内容物包括抛射剂气相、液化抛射剂相和固相药物微粉；三是乳剂型气雾剂，内容物包括抛射剂气相、乳浊液的内相及外相。乳浊液多制成水包油型（抛射剂为内相），也有油包水型（抛射剂为外相）。

2. 按医疗用途分类　分为呼吸道吸入用气雾剂，皮肤和黏膜用气雾剂及空间消毒用气雾剂。

3. 按分散系统分类　分为溶液型、混悬液型（粉末气雾剂）、乳剂型（泡沫气雾剂）。

二、气雾剂的组成

气雾剂由抛射剂、药物与附加剂、耐压容器和阀门系统4部分组成。

1. 抛射剂　主要是一些液化气体，作为气雾剂喷射药物的动力，也常作为药物的溶剂和稀释剂。抛射剂的沸点应低于室温，常温下蒸气压大于大气压。因此，当阀门开放时，容器内压力突然降低，抛射剂急剧气化，克服了液体分子间的引力，将药物分散成微粒，通过阀门系统喷射成雾状到达作用部位或吸收部位。抛射剂应无毒，无致敏性和刺激性；不易燃，不易爆炸；惰性，不与药物等发生反应；无色，无臭，无味；价廉易得。

目前常用的抛射剂有以下几类：

（1）氟氯烷烃类（氟利昂）：其特点是沸点低，常温下饱和蒸气压略高于大气压，易控制，性质稳定，不易燃烧，液化后密度大，无味，毒性较小，不溶于水，可作为脂溶性药物的溶剂。常用的有三氯一氟甲烷（F_{11}）、二氯二氟甲烷（F_{12}）、二氯四氟乙烷（F_{114}）等。由于氟利昂对大气臭氧层有破坏，国际有关组织已经要求停止使用。我国已经决定到2011年为止，全面禁止在气雾剂产品中使用氟利昂类物质。目前国际上采用的替代抛射剂主要为氢氟烷（HFA），如四氟乙烷（HFA－134a）和七氟丙烷（HFA－227）。

（2）碳氢化合物：为液化气体，如丙烷、异丁烷、正丁烷等，但因毒性较大，或易燃

易爆等缺点，故不常用于医用气雾剂中，可用于油漆和涂料等工业用气雾剂。

(3) 压缩气体：如二氧化碳、一氧化二氮、氮气等。其化学性质稳定，不与药物发生反应，不燃烧。但液化后的沸点均比上述两类低得多，常温时蒸气压过高，对耐压容器性能要求较严（需小钢球包装）。若在常温下充入它们非液化压缩气体，则压力容易迅速降低，达不到持久喷射的效果，在气雾剂中基本不用，常用于喷雾剂。

知识链接：抛射剂的选择与用量

气雾剂的喷射能力的强弱决定于抛射剂的用量及自身蒸气压。一般情况下，用量大蒸气压高，喷射能力强。根据医疗要求选择合适的抛射剂的组分及用量。氟利昂作为抛射剂时常混合使用；而四氟乙烷和七氟丙烷均具有较高的蒸气压；至今用氢氟烷作抛射剂的产品均采用单一抛射剂。灌装容器要求耐压性更好。

抛射剂的选择与用量，还应根据喷出雾状粒子的大小来决定。用量的变化往往直接影响雾粒的大小和状态。例如二相气雾剂中，抛射剂的用量为80%（g/g），此时蒸气压高，喷雾时抛射剂迅速蒸发与膨胀，可得直径为1～50 μg 的雾粒。若抛射剂使用量为6%～10%（g/g），蒸气压低，所得雾粒的直径为50～200 μg。

2. 药物与附加剂　用于制备中药气雾剂，药物一般均应经提取、精制，如提取挥发油、药材的单一有效成分或总有效成分等。

气雾剂除以抛射剂作主要赋形剂外，常需加入以下附加剂：

(1) 潜溶剂：如乙醇、丙二醇、聚乙二醇等，能与抛射剂混溶，使药物形成溶液型气雾剂。

(2) 表面活性剂：如司盘类、吐温类，对混悬型气雾剂起润湿、分散和润滑等作用，防止药物聚集和重结晶，并增加阀门系统的润滑性和封闭性。而适宜乳化剂的加入，对乳剂型气雾剂雾滴大小、泡沫干湿、泡沫量及渗透性都有影响。

(3) 其他附加剂：为提高气雾剂的质量，还可加入助悬剂、抗氧剂、防腐剂、矫味剂等。

3. 耐压容器　气雾剂的容器不得与药物和抛射剂发生作用、耐压（有一定的耐压安全系数）、轻便、价廉等。耐压容器有金属容器和玻璃容器，以玻璃容器较常用。

(1) 玻璃容器：化学性质稳定，但耐压和耐撞击性能差，需在玻璃容器外面搪有塑料防护层，以弥补这种缺点。

(2) 金属容器：包括铝、不锈钢等容器，耐压性强，但对药液不稳定，需要内涂聚乙烯或环氧树脂等，应用较少。

4. 阀门系统　阀门系统是气雾剂最重要的组成部分，其基本功能是在密封条件下控制药物喷射的剂量。阀门种类较多，目前使用最多的装置形式有定量阀门系统和非定量阀门系统两种。

(1) 封帽：为铝质，必要时涂环氧树脂等薄膜防锈，封帽的作用是将阀门封闭在容器上。

(2) 阀门杆（简称阀杆）：是阀门的轴芯，为金属或尼龙制成，上有内孔和膨胀室，下端有一细槽（弓液槽），供药液进入定量室之用。内孔是阀门沟通容器内外的极细小孔，位于阀门杆之侧，平常被弹性橡胶封闭，当揿动推动钮时，内孔进入到定量室，容器内容物即随之由内孔进入定量室，再经喷嘴喷出。膨胀室位于内孔之上阀门杆内，容器内容物

由内孔进入此室时骤然膨胀，使部分抛射剂沸腾气化，将药物分散，喷出时同药物一起呈雾状喷出。

(3) 橡胶封圈：其作用是封闭或打开阀门内孔，通常由丁腈橡胶制成。

(4) 弹簧：位于阀门杆（或定量室）的下部，用质量稳定的不锈钢制成，以免引起药液变色。

(5) 浸入管：用聚乙烯或聚丙烯制成，其作用是将容器内容物通过浸入管送到阀门系统内。国产气雾剂不用浸入管，而用有引液槽的阀杆，但在使用时应将容器倒置（即倒喷），否则内容物不能进入阀门内。

(6) 定量室：亦称定量小杯。它的容量即为气雾剂每揿一次给出的剂量（一般为0.05～0.2 mL）。定量室下端伸入容器内的部分有2个小孔，用橡胶垫圈封住。杯侧面一小孔为灌装抛射剂时抛射剂进入容器的通道；底部小孔为进液孔。橡胶垫圈受弹簧控制。

(7) 推动钮：用塑料制成，位于阀门杆顶端，是开启或关闭气雾剂的装置，具有各种形状，上有一个小孔与喷嘴相连，使用时揿动推动钮，药液喷出，小孔的大小与喷射率或粒子大小有关。

定量阀门适用于剂量小、作用强的药物制成的气雾剂，图16－1为气雾剂定量阀门启闭示意图。当阀门关闭时，定量室与药液相通，药液进入并灌满定量室。揿动推动钮阀门开放，阀门杆的内孔进入定量室，同时定量室与药液通路被封闭，定量室中的药液由内孔经膨胀室至喷嘴喷射出来，完成一次给药剂量。如此每揿一次推动钮，就喷出一个定量室的药液。

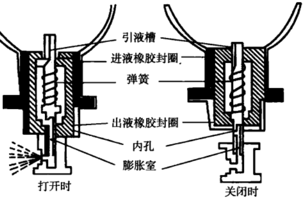


图16－1　气雾剂定量阀门启闭

三、气雾剂的制备工艺流程和方法

(一) 气雾剂的制备工艺流程

气雾剂的制备工艺流程：容器与阀门系统的处理与装配→中药的提取、配制与分装→填充抛射剂→质量检查→成品。

(二) 制备方法

气雾剂应在规定的洁净度环境下配制，各种用具、容器等须用适宜的方法清洁、灭菌，在整个操作过程中应注意防止微生物的污染。

1. 容器与阀门系统的处理与装配

(1) 容器的处理：将洗净烘干并预热至 120～130 ℃的玻璃瓶浸入搪塑液中，使瓶颈以下黏附一层浆液，倒置，于 150～170 ℃烘干，备用。

(2) 阀门系统的处理与装配：橡胶制品、塑料及尼龙零件可用 95%乙醇浸泡、烘干。将定量杯与橡胶垫圈套合，阀门杆装上弹簧，与橡胶垫圈及封帽等按阀门结构组合装配。

2. 中药的提取、配制和分装　采用适当的溶剂和提取方法将中药中有效成分提取出来并精制，加入附加剂，进行配制。

(1) 溶液型气雾剂：将中药提取物与附加剂溶解于溶剂中，制成澄清、均匀的溶液。

(2) 混悬型气雾剂：将粉碎至 5 μm 或 10 μm 以下的药物微粒和附加剂在胶体磨中充分混合研匀，严格控制水分含量，防止药物微粉吸附水分。

(3) 乳剂型气雾剂：按一般制备乳剂的方法，制成合格、稳定的药物乳剂。目前应用较多的为油/水型。

将上述配制好的药液，分别经过质量检查，定量分装在备用容器内，安装阀门，轧紧封帽铝盖。

3. 抛射剂的填充

(1) 压灌法：取已分装药物、轧紧封帽铝盖的气雾剂容器，抽去内部空气，然后通过压力灌装机将定量的抛射剂压灌于容器内。压灌法的设备简单，不需要低温操作，抛射剂损耗较少，目前我国主要采用此法生产。但生产速度较慢，且在使用过程中压力的变化幅度较大。目前，国外气雾剂的生产主要采用高速旋转压装抛射剂的工艺，产品质量稳定，生产效率大为提高。

(2) 冷灌法：药液借冷灌装置中热交换器冷却至-20 ℃左右，抛射剂冷却至沸点以下至少 5 ℃。先将冷却的药液灌入容器中，随后加入已冷却的抛射剂（也可两者同时进入），立即将阀门装上并轧紧，操作必须迅速完成，以减少抛射剂损失。全部过程均在低温下操作，目前，国内还很少应用。

四、气雾剂的质量评价

《中国药典》(2010 年版) 要求定量气雾剂释出的主药含量应准确，每揿压一次，喷出的雾滴（粒）应均匀，吸入气雾剂应保证每揿含量的均匀性，药粉粒径应控制在 10 μm 以下，大多数应为 5 μm 左右，一般不使用饮片细粉。制成的气雾剂应进行泄漏和压力检查，确保使用安全。气雾剂应置阴凉干燥处贮藏，并避免受热、敲打、撞击。在定量气雾剂中应标明每瓶总揿次，每揿主药含量。主要有以下检查项目：

1. 每瓶总揿次　定量气雾剂取供试品 4 瓶，按《中国药典》(2010 年版) 一部每瓶总揿次检查，均不得少于其标示总揿次。

2. 粒度　吸入用混悬型气雾剂应检查粒度。照《中国药典》(2010 年版) 一部（附录ⅡA）测定法检查，应符合规定。

3. 每揿喷量或每揿主药含量　定量气雾剂照《中国药典》(2010 年版) 一部检查每揿喷量或每揿主药含量，每揿喷量应为标示喷量的 80%～120%。每揿主药含量应符合各品种项下的有关规定。

4. 喷射速率　非定量气雾剂取供试品 4 瓶进行检查，喷射速率均应符合各品种项下

的规定。

5. 喷出总量　非定量气雾剂取供试品 4 瓶进行检查，每瓶喷出量均不得少于标示装量的 85%。

6. 无菌　用于烧伤、创伤或溃疡的气雾剂按照《中国药典》(2010 年版) 一部附录无菌检查法检查，应符合规定。

7. 微生物限度　按照《中国药典》(2010 年版) 一部附录微生物限度检查法检查，应符合规定。

五、典型气雾剂举例

例　止喘灵气雾剂（溶液型气雾剂）

【处方】 洋金花生物碱 6.5 g、盐酸克仑特罗 2.0 g。

【制法】 取洋金花生物碱和盐酸克仑特罗用乙醇溶解，滤过，并稀释至 5 000 mL，灌装于特制阀门系统耐压容器中，制成 1 000 瓶，封口，压入二氯二氟甲烷，即得。

【功能与主治】 本品为抗胆碱药和选择性 β-受体兴奋剂的中西药复方制剂，有舒张血管作用。用于治疗支气管哮喘、哮喘型支气管炎等症。

【制备操作要点】 整个操作过程应注意避免微生物的污染，配好的药液立即分装到洁净干燥的容器中。压灌抛射剂时，容器中的空气要抽尽。

任务二　喷雾剂制备技术

一、喷雾剂的含义与特点

（一）喷雾剂的含义

喷雾剂系指不含抛射剂，借助手动泵的压力将内容物以雾状等形态喷出的制剂。喷雾剂按内容物的组成分为溶液型、乳剂型或混悬型。适用于咽炎、口腔炎，或皮肤、黏膜、舌下、鼻腔黏膜给药等。

（二）喷雾剂的特点

（1）喷雾剂不含抛射剂，对大气无污染。

（2）喷雾剂采用惰性气体为动力，减少了副作用和刺激性，增加了药物的稳定性。

（3）生产设备较气雾剂简单，生产成本低，安全性强。

（4）喷雾剂随使用次数的增加，内容物的减少，容器压力也随之下降，喷出的雾滴大小及喷射量不能维持恒定。所以，药效强、安全指数小的药物，需要发挥全身作用的药物不宜制成气雾剂。

（5）喷雾剂与外界隔绝方面不如气雾剂。

二、喷雾剂的制备工艺流程和方法

（一）喷雾剂的制备工艺流程

喷雾剂的制备工艺流程：药材提取──→药液配制──→分装──→质量检查──→成品。

（二）制备方法

1. 药材提取　喷雾剂使用的中药，应对药材进行提取、精制，以有效成分或有效部位为原料较为合适。

2. 附加剂　喷雾剂常需加入一些附加剂，如增溶剂、助溶剂、防腐剂、pH 值调节剂等。附加剂的质量应符合药用要求。

3. 喷雾剂的装置　由手动泵和容器组成。

（1）手动泵：种类非常多，从给药途径上分为口腔、喉部、鼻腔和表面给药装置；从喷雾的形式上分为喷雾与射流装置；从给药剂量上分为单剂量和多剂量给药装置。

手动泵有不同规格，如按标准喷雾剂量（mL）计量的规格、按喷嘴的长度（mm）分的规格等。有的手动泵可以旋转 360°，可使患者按自己合适的角度进行喷雾给药；有的手动泵可以记数，显示已经使用的次数，患者可知剩余用药的次数；有的手动泵在正置与倒置时均可正常喷雾给药，使用药患者不受体位的影响；有的手动泵装有细菌过滤膜，而且只在喷雾时瞬间开启，可防止污染，内容物不含防腐剂。

（2）容器：有塑料瓶和玻璃瓶两种，前者为不透明的白色塑料制成，质轻且强度较高，便于携带；后者一般为透明的棕色玻璃制成，强度差些。

4. 药液配制与分装

（1）配制：将中药提取物与附加剂配制成所需的分散体系。一般溶液型喷雾剂应制成澄清溶液；混悬型喷雾剂应将药物微粉化，同时严防药物粉末吸湿；乳剂型喷雾剂应制成稳定的乳剂。

（2）分装：将配制好的分散体系定量地分装在容器中，装配好手动泵，即得成品。

三、喷雾剂的质量评价

喷雾剂的质量检查内容与气雾剂类似，《中国药典》（2010 年版）一部规定了喷雾剂必须进行每瓶总喷次、每喷喷量、每喷主药含量、喷射试验、粒度、装量、微生物限度以及无菌检查。

四、气雾剂与喷雾剂制备中易出现的质量问题及解决方法

（一）微生物超标或无菌不合格

生产气雾剂的中药提取物，在提取与精制过程中应尽量避免微生物的污染，使用新提取技术，缩短提取与精制的时间。应在洁净避菌的环境中配制药液，并及时灌封于洁净干燥的容器中。在整个操作过程中应注意防止微生物的污染。

（二）成品不稳定或剂量不准确

气雾剂和喷雾剂在制备过程中，应严格控制水分，防止水分混入制品中，影响药物的稳定性。一般制备过程中环境的相对湿度应控制在 45％以下。由于大多数吸入性气雾剂中的药物均具有较强的水溶性，环境湿度大时，易吸潮，吸潮后药物粒子聚集、涨晶或沉积，使其均匀性降低，导致剂量不准确。

知识拓展：肺部给药传递系统

肺部给药传递系统（PDDS），是一种输送药物到呼吸道和肺部，并使药物直接作用于传递部位或在传递部位被吸收，从而达到预防、治疗或诊断疾病目的的一类给

药技术。目前，国际和国内肺部药物传递系统主要有干粉气雾剂、定量吸入气雾剂和雾化吸入3类剂型。

肺部吸入剂型是最新欧盟草药法规认可的3个给药途径之一，并在草药应用中具有悠久历史。现代意义上的PDDS制剂始于1955年，Riker实验室发明了以氟利昂为抛射剂的定量吸入器，用以传递哮喘治疗药物。国内有关中药PDDS的现代研究始于20世纪60年代。在现代中药制剂中，包括用于肺部和呼吸道局部治疗的双黄连气雾剂、雾化吸入鱼腥草制剂等，以及起全身治疗作用的复方丹参气雾剂等至少50多个配方。

目前，PDDS在包括哮喘、肺癌及肺结核等疾病的治疗方面已得到了广泛证明，中药PDDS领域也具有广泛的应用前景。

思考题

1. 名词解释：气雾剂、喷雾剂。
2. 气雾剂按分散系统和医疗用途各分为哪几类？
3. 简述气雾剂的主要特点。
4. 气雾剂由哪几部分组成？起动力作用的是哪部分？

（田晓明）

项目十七　其他制剂制备技术

教学目标

1. 能力目标：

学会膜剂、胶剂制备操作；会对膜剂进行质量评价。

2. 知识目标：

能掌握膜剂的含义、特点、附加剂及制备工艺；涂膜剂和胶剂的含义及制备工艺。熟悉膜剂成膜材料种类与性质；胶剂的分类。了解膜剂的分类及质量评价。

任务一　膜剂和涂膜剂制备技术

一、膜剂、涂膜剂的含义与特点

（一）膜剂、涂膜剂的含义

膜剂系指提取物或饮片细粉溶解、分散或混悬于适宜的成膜材料中，经加工制成的薄膜状制剂。

涂膜剂系指饮片经适宜溶剂和方法提取或溶解，与成膜材料制成的供外用涂抹，能形成薄膜的液体制剂。涂膜剂制备工艺简单，不用裱褙材料，不需特殊机械设备，使用方便，对某些皮肤病的治疗有良好的效果。

（二）膜剂的特点

膜剂具有的优点：①制备工艺简单，成膜材料用量小、成本低。②药物含量准确，质量稳定，疗效好。③采用不同成膜材料可制成不同释药速度的膜剂。④多层复合膜剂可避免药物间的配伍禁忌和分析上药物成分的相互干扰。⑤重量轻，体积小，便于携带、运输和贮存。⑥制备过程中无粉尘飞扬，便于劳动保护。膜剂的主要缺点是载药量小，只适用于剂量较小的药物。

膜剂一般由主药、成膜材料和附加剂 3 部分组成，附加剂主要有增塑剂（甘油、山梨醇）和着色剂（色素），必要时还可加入表面活性剂（聚山梨酯-80、十二烷基硫酸钠等）、填充剂（碳酸钙、二氧化硅等）、矫味剂（蔗糖、甜叶菊苷等）和脱膜剂（液状石蜡等）。

二、膜剂的分类与质量要求

（一）膜剂的分类

1. 按结构类型分类

（1）单层膜剂：是将中药提取物或饮片细粉溶解或分散在成膜材料的浆液中所形成的普通药膜。

（2）多层复方膜剂：系由多层药膜叠合而成，可避免药物间的配伍禁忌，以及药物相互作用对检验分析和临床使用的影响。

（3）夹心膜剂：系由两层不溶性的高分子膜分别作为背衬膜和控释膜，中间夹着含药膜（药库）的一类新型的长效制剂。眼用膜、牙用膜、阴道避孕膜等均可制成夹心膜。

2. 按给药途径分类

（1）口服膜剂：通过口服经胃肠道吸收，可代替口服片剂等，如治疗冠心病的丹参膜剂。

（2）口腔用膜剂：包括口含、舌下和口腔贴膜等，如治疗心绞痛的硝酸甘油膜、复方青黛膜等。

（3）眼用膜剂：用于眼结膜囊内，可克服滴眼液中药物保留率低、作用时间短、眼膏剂影响视觉的缺点，并以较少的药物达到局部高浓度且维持时间长。如治疗青光眼的毛果芸香碱眼用膜剂。

（4）鼻用膜剂：如治疗干性鼻炎出血的白及麻黄药膜。

（5）阴道用膜剂：如治疗宫颈糜烂的复方黄连膜。

（6）植入膜剂：需经手术植于人体内的无菌控释膜剂，如环磷酰胺植入膜。

（7）皮肤外用膜剂：用于皮肤创伤、烧伤及炎症表面覆盖与治疗，如中西药复方制剂“灼创贴”。

（二）膜剂的质量要求

膜剂对主药的质量要求是必须符合药用标准。药物如为水溶性，应与成膜材料制成具有一定黏度的溶液；药物如为水不溶性，应粉碎成极细粉，并与成膜材料等混合均匀。处方中用量较大的中药材应选用水提醇沉法、渗漉法等方法提取与纯化，再浓缩成稠膏或制成干粉后备用。含芳香性成分的药材一般采用双提法提取，备用。

三、膜剂的成膜材料与附加剂

（一）膜剂的成膜材料

1. 成膜材料的要求　成膜材料是膜剂重要的组成部分，较好的成膜材料应符合以下要求：①无毒、无刺激性、无不良臭味、性质稳定、与药物不起作用。②用于皮肤、黏膜、创伤、溃疡或炎症部位，应不妨碍组织愈合，吸收后不影响机体正常的生理功能，在体内能被代谢或排泄，不影响药效。长期使用无致癌、致畸、致突变等不良反应。③成膜性和脱膜性良好，成膜后具有足够的强度和柔软性。④价格低廉、来源丰富、使用方便。⑤用于口服及腔道、眼用膜剂的成膜材料应具有良好的水溶性，能逐渐降解、吸收或排泄；外用膜剂应能迅速、完全地释放药物。

2. 常用成膜材料　目前常用的成膜材料为一些高分子物质，按其来源不同可分为两

类：一类是天然高分子物质，如明胶、阿拉伯胶、琼脂、淀粉、糊精等，其中多数可降解或溶解，但成膜、脱膜性能较差，故常与其他成膜材料合用；另一类是合成高分子物质，如聚乙烯醇类化合物、丙烯酸类共聚物、纤维素衍生物等，这类成膜材料成膜性能优良，成膜后强度与柔韧性均较好。常用的有聚乙烯醇（PVA）05－88、聚乙烯醇（PVA）17－88、乙烯-醋酸乙烯共聚物（EVA）、甲基丙烯酸酯-甲基丙烯酸共聚物、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素等。

实验研究证明，在成膜性能及膜的抗拉强度、柔韧性、吸湿性和水溶性等方面，均以PVA最好，常用于制备溶蚀型膜剂。水不溶性的EVA则常用于制备非溶蚀型膜剂。聚乙烯醇在使用前必须先经纯化处理，方法是将聚乙烯醇置于85%乙醇中浸泡过夜，滤过并压干，再处理一次后烘干备用。如果采用白及胶等作为成膜材料，则需加入甘油、山梨醇等增塑剂，以增加其柔软性和弹性。此外，还需加入表面活性剂、着色剂、填充剂等。

（二）膜剂的附加剂

1. 增塑剂　常用的有甘油、三醋酸甘油酯、山梨醇等，主要是使膜柔软并具有一定的抗拉强度。增塑剂的质量应符合药用标准规格。

2. 其他辅料　常用的有着色剂，如食用色素；遮光剂，如二氧化钛；矫味剂，如蔗糖、甜叶菊糖苷等；填充剂，如碳酸钙、二氧化硅、豆磷脂等。除食用色素应符合食品卫生标准规格外，其他辅料均应符合药用材料标准规格。

（三）中药膜剂原料的要求与处理

中药膜剂原料一般需要确定品种与来源，经鉴定符合药用规格标准与要求后，进行挑选、洗涤、切制、干燥等操作，必要时进行粉碎或灭菌。其原料大致可分为3种形式：①以药材中提取的单体有效成分或有效部位为原料；②以药材提取物或将提取物精制后制成浸膏为原料；③当药材剂量很小时，可将药材粉碎成极细粉为原料。

四、膜剂和涂膜剂的制备工艺流程和方法

（一）膜剂的处方组成

膜剂的处方组成见表17－1。

表17－1　膜制的处方组成

成分	含量
主药	≤70%（g/g）
成膜材料	≥30%
着色剂（色素、二氧化钛等）	≤2%
增塑剂（甘油、山梨醇等）	≤20%
表面活性剂（吐温－80、十二烷基硫酸钠、豆磷脂）	1%～2%
填充剂（$CaCO_3$、SiO_2、淀粉）	≤20%
矫味剂（甜叶菊糖苷等）	适量
脱膜剂（液状石蜡）	适量

（二）膜剂的制备工艺流程和方法

1. 制备工艺流程　目前中药膜剂的制备方法主要采用涂膜法，其工艺流程为：

成膜浆液配制⟶加入药物、附加剂⟶脱泡⟶涂膜⟶干燥⟶灭菌⟶分剂量、包装。

2. 制备方法　小量制备膜剂时，取已处理好的聚乙烯醇加纯化水适量，在水浴上加热使其溶解，滤过。将药物加入滤液中，充分搅拌均匀，使其溶解或均匀分散在成膜材料的胶状溶液中，然后倒在已涂有脱膜剂（一般为液状石蜡或聚山梨酯-80）的平板玻璃上，涂成宽度一定、厚度均匀一致的薄层，用热风吹干或真空干燥。最后测定每平方厘米的含药量，根据含量和剂量的需要剪切或切成小块，用铝箔和铝塑包装，即得。

大量制备膜剂一般采用吸附法或匀浆法。前者系将成膜材料先加工制成干燥的空白薄膜，再用浸渍、喷雾或涂抹方法定量填加药物。后者是将成膜材料制成黏稠溶液，然后加入药物，搅拌均匀，通过涂膜机（图 17-1）的流液嘴，以一定的宽度和恒定的流速涂于不锈钢传送带上，经热风（80～100 ℃）干燥使迅速成膜，经含量测定分析后，计算出单剂量分格的面积，热烫划痕，包装，即得。

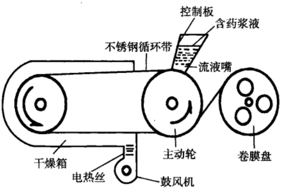


图 17-1　涂膜机

除涂膜法外，膜剂也可采用热塑法、挤出法、延压法及溶媒法等方法制备。

（三）涂膜剂制备方法

涂膜剂的制备其工艺十分简单，制备时只需将中药材提取物的乙醇溶液或乙醇丙酮溶液加到成膜材料溶液中制膜即得，故不再详述。

（四）膜剂制备中常见质量问题及解决方法

1. 药膜过脆或过软　增塑剂用量应适当，防止药膜过脆或过软。同时，干燥时间不宜过长，否则易发生卷曲、皱缩或易粘于玻璃板上，涂膜时药膜发脆破裂。

2. 含药不均匀　当药膜中含有药物微粒时，固体药物容易沉降而造成上下液层含药不均。因此，在涂膜时要边搅拌边涂膜，以免固体药物沉降。

3. 膜剂厚薄不均匀　小剂量制备膜剂时，药物与成膜溶液倾倒在玻璃板上，应保持玻璃板处于水平状态。

4. 不易脱膜　涂膜前要先涂脱膜剂，以利脱膜。浆液脱泡后应及时涂膜。干燥温度应适当，可用低温通风干燥或晾干。

五、膜剂的质量评价

中药膜剂的质量标准，目前尚无统一规定，但生产每一种药膜均有具体质量要求，可参照《中国药典》(2010年版)二部对膜剂的有关规定执行。主要包括如下几个方面：

1. 外观检查　膜剂的外观应完整光洁，厚度一致，色泽均匀，无明显气泡。多剂量的膜剂，分格压痕应均匀清晰，并能按压痕撕开。

2. 重量差异　按照《中国药典》(2010年版)二部(附录Ⅰ M)检查法检查，除另有规定外，取膜片20片，精密称定总重量，求得平均重量，再分别精密称定各片的重量。每片重量与平均重量相比较，超出重量差异限度的膜片不得多于2片，并不得有一片超出限度的1倍。如表17－2所示。

表17－2　膜剂的重量差异限度

平均重量	重量差异限度
0.02 g及0.02 g以下	±15%
0.02 g以上至0.20 g	±10%
0.20 g以上	±7.5%

3. 定性检查　取规定量的膜片，剪碎，按照《中国药典》(2010年版)或《中国医院制剂规范》规定的方法进行鉴别试验。中药则可用薄层色谱法，展开分离后显色鉴别。

4. 含量测定　精密称定药膜重量后，剪碎并溶解或分散在一定溶剂中，然后通过萃取等处理方法分离提取药物，最后利用高效液相色谱或紫外分光光度等方法进行含量测定，应符合规定。

5. 含量均匀度检查　取供试品10片，按膜剂项下规定的方法，分别测定含量，其平均含量应符合规定。

6. 微生物限度　按《中国药典》(2010年版)一部附录微生物限度检查法检查，不得检出大肠杆菌、活螨及螨卵。膜剂中的细菌及真菌数每10 cm^2 不得超过100 cfu及10 cfu。眼用及黏膜创伤、烧伤用膜剂、植入膜剂应无菌，不得检出铜绿假单胞菌及金黄色葡萄球菌。

膜剂所有的包装材料应无毒，易于防止污染，使用方便，并不能与药物或成膜材料发生理化作用。

膜剂宜密封保存，防止受潮、发霉、变质。

六、典型产品举例

例1　养阴生肌膜

【处方】 养阴生肌散2.0 g、聚山梨酯－80 0.2 g、PVA(17－88)10.0 g、纯化水50.0 mL、甘油0.8 g。

【制法】 ①取PVA加85%乙醇浸泡过夜，滤过，将滤渣(PVA)重复处理一次，取滤渣于60 ℃烘干，备用。②按处方量称取已精制的PVA，置三角烧瓶中，加纯化水50 mL，水浴加热使之溶化成胶液，补足水分，备用。③称取养阴生肌散(过七号筛)置研

钵中，加甘油、聚山梨酯-80研匀，缓缓加入PVA胶液，研匀，供涂膜用。④取玻璃板（5 cm×20 cm）5块，洗净，干燥，用75%乙醇揩擦，再涂擦适量液状石蜡。用吸管吸取上述药液7.5～10 mL，注入玻璃板上，摊匀，水平晾至半干，于60 ℃烘干，脱膜，剪成适当大小，紫外线灭菌，封装于塑料袋中，即得。本品为无气泡的绿色药膜。外观完整、光洁、厚度一致、色泽均匀。

【功能与主治】 清热解毒。用于湿热性口腔溃疡、复发性口腔溃疡及疱疹性口腔炎。

【处方分析】 本膜中养阴生肌散的处方：雄黄0.62 g，人工牛黄0.15 g，青黛0.93 g，龙胆末0.62 g，黄柏0.62 g，黄连0.62 g，煅石膏3.13 g，甘草0.62 g，冰片0.62 g，薄荷脑0.62 g，均为药物，聚山梨酯-80为表面活性剂，PVA（17-88）为成膜材料，甘油为增塑剂。

例2　伤湿涂膜剂

【处方】 雪上一枝蒿60 g、白芷90 g、生莪术60 g、金果榄60 g、桂枝40 g、薄荷脑50 g、徐长卿90 g、合成樟脑50 g、颠茄浸膏0.6 g、邻苯二甲酸二丁酯30 g、聚乙烯醇缩醛13 g、丙酮100 mL、70%乙醇加至1 000 g。

【制法】 先将雪上一枝蒿、白芷、生莪术、金果榄、桂枝、徐长卿6味中药粉碎成粗粉，用85%～90%乙醇浸渍36～48 h后渗漉，收集渗漉液，加压浓缩至总量约为500 g，加入薄荷脑、合成樟脑、颠茄浸膏、邻苯二甲酸二丁酯及丙酮，待完全溶解后，加入聚乙烯醇缩醛，边加边搅拌，至全部溶解后再加入70%乙醇至1 000 g，分装于小瓶中密封即得。

【功能与主治】 主治风湿疼痛，扭伤，挫伤。用时涂于患处。

【处方分析】 雪上一枝蒿、白芷、生莪术、金果榄、桂枝、薄荷脑、徐长卿、合成樟脑、颠茄浸膏均为药物，聚乙烯醇缩醛为成膜材料，其性质稳定，成膜时间短，膜的柔韧性好。邻苯二甲酸二丁酯为增塑剂，丙酮和乙醇为挥发性的溶剂。

任务二　胶剂制备技术

一、胶剂的含义与特点

胶剂系指动物皮、骨、甲或角用水煎取胶质，浓缩成稠胶状，经干燥后制成的固体块状内服制剂。其主要成分为动物胶原蛋白及其水解产物，尚含多种微量元素。制备时加入一定量的糖、油、黄酒等辅料。一般都切制成长方块或小方块。胶剂多供内服，有补血、止血、祛风、调经、滋补强壮等作用。常用以治疗虚劳羸瘦、吐血、衄血、崩漏、腰酸腿软等症。

知识链接：胶剂的起源

我国应用胶剂治疗疾病历史悠久，早在《五十二病方》中就有胶剂的记载。先秦有“鹿胶青白、马胶赤白、牛胶火赤、鼠胶黑、鱼胶饵、犀胶黄”之说。汉代《神农本草经》中载有“白胶”（即鹿胶）和“阿胶”（即傅致胶）。胶剂至今仍在广泛使用，在海内外享有较高的信誉。

二、胶剂的分类

常用的胶剂，按其原料来源不同，大致可分为以下几类：

1. 皮胶类　系以动物皮为原料经提取浓缩制成。现将用驴皮制成的胶称为阿胶，牛皮制成的胶称为黄明胶，猪皮制成的胶称为新阿胶。

2. 角胶类　主要是指鹿角胶。其原料为雄鹿骨化的角，鹿角胶应呈黄棕色或红棕色，半透明，有的上部有黄白色泡沫层。若制备鹿角胶时掺入部分阿胶，则成品颜色加深。

3. 骨胶类　系用动物的骨骼提取浓缩制成。有豹骨胶、狗骨胶及鱼骨胶等。

4. 甲胶类　系用龟科动物乌龟的背甲及腹甲或鳖科动物鳖的背甲为原料，经提取浓缩制成。前者称为龟甲胶，后者称为鳖甲胶。

5. 其他胶类　凡含有蛋白质的动物药材，经水煎提取浓缩，一般均可制成胶剂。例如，霞天胶是以牛肉制成；龟鹿二仙胶是以龟甲和鹿角为原料，经提取浓缩而制成的混合胶剂，也可用龟甲胶和鹿角胶混合制作。

三、胶剂的制备工艺流程和方法

（一）制备工艺流程

胶剂的制备工艺流程为：原料处理——→煎取胶汁——→过滤澄清——→浓缩收胶——→凝胶、切胶——→干燥、包装。

（二）制备方法

1. 原料处理　胶剂的原料，如动物的皮、骨、甲、角、肉等，常附着一些毛、脂肪、筋、膜、血及其他不洁之物，必须处理除去，才能用于熬胶。

（1）皮类：首先须用水浸泡数日（夏季 3 d，冬季 6 d，春秋季 4～5 d），每日换水 1 次。待皮质柔软后，用刀刮去腐肉、脂肪、筋膜及皮毛。工厂大量生产可用蛋白分解酶除毛。将皮切成 20 cm 左右的小方块，置滚筒式洗皮机中，加水旋转洗涤适当时间，用清水冲洗去泥沙，再置蒸球中，加 2%碳酸钠水溶液或 2%皂角水，用量约为投皮量的 3 倍，加热至皱缩卷起，用水冲洗至中性。

（2）骨角类原料：可用水浸泡数日（夏季 20 d，春秋季 30 d，冬季 45 d），除去腐肉、筋膜，每日换水 1 次，取出后亦可用皂角水或碱水洗除油脂，再以水反复冲洗干净。角中常有血质，应用水反复冲洗干净。

2. 煎取胶汁（熬胶）　煎取胶汁有两种方法，一种是传统的直火煎煮法，另一种是蒸球加压煎煮法。前者生产工具简单，劳动强度大，卫生条件差，生产周期长，目前很少应用。蒸球加压煎煮法的主要设备是球形煎煮罐，如图 17－2 所示。在煎煮过程中，球罐不停地转动，起到翻转搅拌的作用。

蒸球加压提取工艺操作关键是控制适宜的压力、时间和水量。一般以 0.08 MPa 蒸汽压力（表压）为佳，加水量应浸没原料，煎提 8～48 h，反复 3～7 次，至煎出液中胶质甚少为止，最后一次可将原料残渣压榨，收集全部煎液。操作过程中还应注意定期减压排气，以减少挥发性碱性总氮的含量。例如用蒸球加压煎煮驴皮应每隔 60 min 排气一次。

3. 过滤澄清　每次煎出胶汁，应趁热用六号筛过滤，否则冷却后凝胶黏度增大而滤过困难。粗滤后的胶汁还含有不少杂质，可加入明矾助沉进行沉淀处理，即加入0.05%～

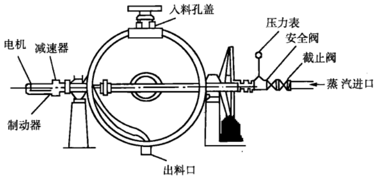


图 17－2　球形煎煮罐

0.1%的明矾（先用水将其溶解后加入），搅拌静置数小时，待细小杂质沉降后，分取上层澄清胶汁，再用板框压滤机滤过，滤汁即可进行浓缩。也可不加明矾采取自然沉降。

4. 浓缩收胶　取所得澄清胶汁，先用薄膜蒸发器除去大部分水分，再移至蒸汽夹层锅中，继续浓缩。浓缩时应不断搅拌，直至胶液不透纸（将胶液滴于桑皮纸上，四周不显水迹），含水量为 26%～30%，相对密度为 1.25 左右时，加入豆油，搅匀，再加入糖，搅拌至全部溶解。继续浓缩至“挂旗”（挑起胶汁则黏附棒上呈片状而不坠落时），在强力搅拌下加入黄酒，此时锅底产生大馒头状气泡，俗称“发锅”，待胶液无水蒸气逸出即可出锅。

各种胶剂的浓缩程度不同，如鹿角胶要“嫩”些，过老则成品色泽不够光亮，且易碎裂；龟板胶则要求“老”些，否则不易凝成胶块。还应注意，若浓缩程度不够，含水分过多，成品在干燥过程中常出现四周高、中间低的“塌顶”现象。

5. 凝胶、切胶　胶液浓缩至适宜程度后，趁热倾入涂有少量麻油的凝胶盘内，置空调室，室温调至 80～12 ℃，静置 12～24 h，胶液即可凝固成块，此过程称为胶凝，所得的固体胶称为凝胶，俗称胶坨。

切胶是将凝固的胶块按需要切成一定规格和重量的小片，俗称“开片”。大量生产时用自动切胶机切胶，若用手工切胶，要求刀口平，一刀切过，且剂量准确。

6. 干燥、包装　胶片切成后，置于有空调防尘设备的晾胶室内，摊放在晾胶床上或分层放在竹帘上，令其在微风阴凉的条件下干燥。通常每 48 h 或 3～5 d 将胶片翻面 1 次，使两面的水分均匀散发，以免成品发生弯曲变形。数日之后，待胶面干燥至一定程度，装入木箱内，密闭闷之，使胶片内部水分向外扩散，称为“闷胶”或“伏胶”。2～3 d 后，将胶片取出，然后再放到竹帘上晾之。数日之后，又将胶片置木箱中闷胶 2～3 d，如此反复操作 2～3 次，至胶片充分干燥。晾胶车间采用空调制冷技术，不仅可改变高温季节不能正常生产的状况，而且可使胶片的干燥时间缩短 1/2 左右，胶剂的外形和洁净度也有很大改善。将胶片用纸包好，置于石灰干燥箱中也可以适当缩短干燥时间。此外，也有生产企业用烘房设备通风晾胶。

胶片充分干燥后，在紫外线灭菌车间包装。包装前，用乙醇或新沸过 60 ℃左右水微湿的布拭胶片表面，使之有光泽。然后再晾至表面干燥，用紫外线消毒，再用朱砂或金箔

印上品名装盒。

胶剂应密闭贮于阴凉干燥处，防止受潮、受热、发霉、黏结、软化及变质等，但也不能过分干燥，以免胶片碎裂。

（三）制备中易出现的质量问题及解决方法

1. 胶剂中存在杂质　制备胶剂应选择健康强壮的动物作原料，并根据正确的方法进行加工处理，除去腐肉、筋膜、脂肪、毛等不洁之物后，用于熬胶。生产时，注意调整熬提浓缩时间，调整煎提时的蒸汽压力、温度和加水量，并采取定时减压排气的方法，以除去杂质，制得合格胶剂。

2. 胶剂在贮存时容易破裂、发霉、变质等　制备胶剂时不宜过分干燥，注意贮存时的条件，防止胶剂受热、受潮、发霉、软化、黏结及变质等。

四、胶剂的质量评价

1. 外观　应是色泽均匀、无异常臭味的半透明固体。

2. 水分　取供试品 1 g，置扁形称量瓶中，精密称定，加水 2 mL，置水浴上加热使溶解后再干燥，使厚度不超过 2 mm，按照《中国药典》（2010 年版）一部附录水分测定法第一法测定，不得超过 15.0%。

3. 微生物限度　按照《中国药典》（2010 年版）一部附录微生物限度检查法检查，应符合规定。

4. 其他　总灰分、重金属、砷盐等应符合各胶剂项下的规定。

五、典型胶剂举例

例　阿胶（驴皮胶）

【处方】 驴皮 50 kg、冰糖 3.3 kg、豆油 1.7 kg、黄酒 1 kg。

【制法】 ①原料处理：将整张的驴皮置水池中，浸泡 2～3 d，每日换水 1～2 次。浸透后取出，用刀铲除所附肉及毛，然后切成 20 cm 左右的方块，置洗皮机中洗去泥沙，再置蒸球中，加投料量 1.5%～2.5%的碳酸钙，2.7 倍量的水，焯皮加热 75 min 左右至皮皱缩卷起，然后用水冲洗至中性，备煎胶用。②煎取胶汁：上述蒸球中的驴皮经过处理后，加入驴皮量 1 倍的水，以 0.08～0.15 MPa 蒸汽压力（表压）煎提 24 h，每隔 1 h 排气 1 次，放出煎液。再如法煎提 3～5 次，每次煎提时间可逐渐缩短，直至充分煎出胶汁为止。③过滤澄清：将各次煎取的胶汁，用细筛趁热过滤，并将每次所得的滤液加明矾沉淀处理，明矾用量为滤液量的 0.1%左右，先将明矾用水溶解后加入，搅拌均匀，静置数小时，待沉淀后，分取上层胶汁，再用板框压滤机滤过。④浓缩收胶：将澄清的胶汁先用薄膜蒸发器除去部分水分，再移至蒸汽夹层锅中，继续浓缩，不断搅拌，防止焦煳，随时打去浮沫，至胶液不透纸，相对密度为 1.25 左右时，加入豆油、冰糖，混合均匀，使不显油花，继续浓缩至"挂旗"，加入黄酒，搅拌，发锅，无水汽溢出时，倾入凝胶盘内，5～10 ℃放置，自然冷凝成胶坨。⑤切胶及晾干：取出已凝固的胶坨，用切胶机切成 45～60 g 重的长方块或小方块，晾干、包装。

【功能与主治】 补血滋阴，润燥，止血。用于血虚萎黄，眩晕心悸，肌痿无力，心烦不眠，虚风内动，肺燥咳嗽，劳嗽咯血，吐血尿血，便血崩漏，妊娠胎漏。

思考题

1. 名词解释：膜剂、涂膜剂、胶剂。
2. 膜剂常用的成膜材料和附加剂有哪些？
3. 简述膜剂的制备工艺流程。
4. 简述胶剂的制备工艺流程。

（邱娇英）

第五篇

中药制剂技能训练篇

项目十八　中药新剂型与制剂新技术

教学目标

1. 能力目标：

学会制剂新技术在中药制剂中的应用。

2. 知识目标：

能掌握缓释制剂和控释制剂的含义、特点、类型及其释药基本原理；熟悉β-环糊精包合、微囊、固体分散体、脂质体的含义、特点；熟悉靶向制剂的含义和特点；了解磁性制剂、毫微囊、靶向给药乳剂的含义与特点。

任务一　中药制剂新剂型

一、缓释制剂与控释制剂

（一）缓释制剂与控释制剂的含义与特点

缓释制剂系指在规定释放介质中，按要求缓慢地非恒速释放药物，与其相应的普通制剂比较，给药频率至少减少一半，或给药频率比普通制剂有所减少，且能显著提高患者的用药依从性的制剂。

控释制剂系指在规定释放介质中，按要求缓慢地恒速释放药物，与其相应的普通制剂比较，给药频率至少减少一半，或给药频率比普通制剂有所减少，血药浓度比缓释制剂更加平稳。

缓释与控释的主要区别在于缓释制剂是按照时间变化先多后少地非恒速释放，而控释制剂是按零级速率规律释放，即其释药是不受时间影响的恒速释放，可以得到更为平稳的“血药浓度”，“峰谷”波动更小，直至基本吸收完全。

缓、控释制剂的主要特点有：

1. 减少服药次数，减少用药总剂量　一般制剂常需每日给药数次，若制成缓释制剂能在较长时间内维持一定的血药浓度，因此可以每日一次或数日一次给药，特别适用于慢性疾病的给药。

2. 血药浓度平稳，避免“峰谷”现象，降低毒副作用，提高疗效　普通制剂为了维持有效的血药浓度，必须多次给药。这种给药方法血液中药物浓度起伏很大，有峰谷现象，如图18-1所示。药物浓度高时（峰），可能产生不良反应甚至中毒，低时（谷）会

在治疗浓度以下，不能产生疗效。缓、控释制剂则可以克服这种峰谷现象，使血药浓度保持在比较平衡持久的有效范围内，如图 18－2 所示，提高了药物使用的安全性和有效性。

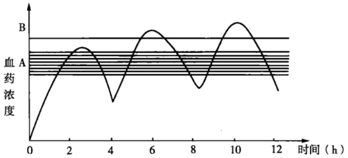


图 18－1 每 4 h 服药血药浓度

A. 最适宜的治疗浓度区域 B. 可能发生中毒区域

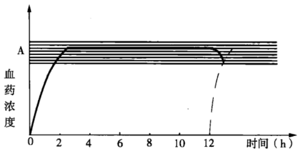


图 18－2 缓、控释制剂产生的血药浓度

A. 最适宜的治疗浓度

缓、控释制剂给药系统较普通给药系统有更多的优点，但也存在其局限性：①价格昂贵。②易产生体内药物的蓄积。③降低了随机调节剂量的可行性。

知识链接：迟释制剂

迟释制剂系指在给药后不立即释放的制剂，包括肠溶制剂、结肠定位制剂和脉冲制剂等。

肠溶制剂系指在规定的酸性介质中不释放或几乎不释放药物，而在要求的时间内，于 pH 值为 6.8 磷酸盐缓冲液中大部分或全部释放药物的制剂。

结肠定位制剂系指在胃肠道上部基本不释放，在结肠内大部分或全部释放的制剂。即在规定的酸性介质中与 pH 值为 6.8 磷酸盐缓冲液中不释放或几乎不释放，而在要求的时间内，于 pH 值为 7.5～8.0 磷酸盐缓冲液中大部分或全部释放药物的制剂。

脉冲制剂系指不立即释放药物，而在某种条件下（如在体液中经过一段时间或在一定 pH 值或某些酶作用下）一次或多次突然释放药物的制剂。

（二）缓释制剂与控释制剂的分类

（1）骨架型缓释、控释制剂。主要有：①骨架片：亲水性凝胶骨架片、蜡质类骨架片、不溶性骨架片；②缓释、控释颗粒（微囊）压制片；③胃内滞留片；④生物黏附片；⑤骨架型小丸。

（2）膜控型缓释、控释制剂。主要有：①微孔膜包衣片；②膜控释小片；③肠溶膜控释片；④膜控释小丸。

（3）渗透泵型控释制剂。

（4）植入型缓释、控释制剂。

（5）注射缓释、控释制剂。

（6）多层缓释、控释制剂。

（7）经皮给药系统。

（8）脉冲式或自调式释药系统。

（三）缓释制剂与控释制剂制备技术

1. 缓释、控释骨架成型技术　缓释、控释骨架制剂是将药物与一种或多种惰性固体骨架材料制成的片状、颗粒状或小丸状等形式的缓释、控释制剂。一般可通过压制或融合技术制备。

（1）骨架型片剂：骨架片是药物与一种或多种骨架材料及其他辅料制成的片状固体制剂。骨架呈多孔型或无孔型。多孔型骨架片药物溶液通过微孔扩散而释放。影响释放的主要因素是药物的溶解度、骨架的孔隙率、孔径等。难溶性药物不宜制备这类骨架片。无孔型骨架片的释药是外层表面的磨蚀—分散—溶出过程。

（2）胃内漂浮片：该片剂由药物与亲水胶体及其他辅料一起制成，其密度小于胃液，故可漂浮在胃液上，能较长时间滞留于胃中，延长药物释放时间，改善药物的吸收，提高生物利用度。

常用的亲水胶体有羟丙甲纤维素、羟丙纤维素、羟乙基纤维素、羟甲基纤维素钠、甲基纤维素、乙基纤维素等。为了提高其胃内滞留时间，还须添加疏水性、相对密度小的脂类、脂肪醇类、蜡类。

2. 渗透泵型片剂制备技术　利用渗透压原理制成的能均匀恒速释放药物的片剂。它由药物、半透膜材料、渗透压活性物质、推动剂等组成。半透膜材料最常用的是醋酸纤维素；渗透压活性物质常用的有乳糖、果糖、甘露醇、葡萄糖等的不同混合物；推动剂有相对分子质量为3万～500万的聚羟甲基丙烯酸烷基酯，相对分子质量为1万～36万的聚维酮（PVP）等。除上述物质外，尚可加助悬剂、黏合剂、润滑剂等。

渗透泵片有单室和双室渗透泵片。单室渗透泵片为药物与渗透促进剂、辅料压制成的一固体片芯，外面包半渗透膜，然后在膜上打孔，口服后胃肠道的水分通过半透膜进入片芯，药物和高渗透压的渗透促进剂溶解，膜内的溶液成高渗液，从而通过小孔持续泵出。双室渗透泵片剂，其片中间以一柔性聚合物膜隔成2个室，一室内含药物，遇水后成溶液或混悬液；另一室为盐或膨胀剂，片外再包半透膜，在含药室片面上打一释药小孔，水渗透进入另一室后物料溶解膨胀产生压力，推动隔膜将上层药液挤出小孔。

3. 包衣技术　运用包衣制成固体缓释制剂，调节药物的释放速率。片剂、胶囊剂、颗粒、小丸甚至粉末均可采用包衣方法，将药物包裹在一定厚度的衣膜内，达到缓释或控

释目的。最常用的包衣材料有醋酸纤维素、乙基纤维素和甲基丙烯酸共聚物，此外还有硅橡胶、肠溶材料等。为了形成具有一定渗透性、机械性能等的衣膜，包衣材料还须加增塑剂、致孔剂、抗黏剂等物质。其制备工艺可采用薄膜包衣常用方法进行，例如用包衣锅滚转包衣法、悬浮床包衣法等。

4. 脉冲式释药技术　根据时辰学的规律与人体生物节奏的变化，通过改变体外的因素，如热、电、超声波、磁性和化学的变化，使对刺激敏感的聚合物因外界的信号改变其结构和性质，从而改变药物的释放速率，设计符合临床需要的给药系统。按照外界刺激因素的不同可将脉冲释药技术分为温度控制型、电控制型、超声波控制型、磁性控制型。

5. 自调式释药技术　不需要任何外界干涉，根据体内信息反馈机制，如酶底物反应、pH 值敏感型、竞争性结合等来控制药物的释放。

（四）缓释制剂与控释制剂的质量评价

中药缓释、控释给药系统的质量评价体系包括制剂体外质量评价、体内评价及体内外释药的相关性考察。体外质量评价包括制剂常规项目的检查，如片剂的外观、片重差异等，小丸的水分、圆整度、质量差异等，微球的外观特性、粒度分布、流动性等；定性检查包括化学特征反应检识、薄层色谱检识，指标成分的定量测定，体外释放度的测定等。体内评价包括药代动力学、药效动力学、生物利用度。

二、靶向制剂

（一）靶向制剂的含义与特点

靶向制剂也称靶向给药系统，一般是指运用载体将药物有目的地浓集于某特定组织或部位的给药系统。

靶向制剂与普通制剂和缓、控释制剂相比，具有以下特点：①靶向性，药物集中于靶区；②减少用药剂量；③提高疗效；④减少药物的不良反应。

（二）靶向制剂的分类

靶向制剂可分为：被动靶向制剂、主动靶向制剂、物理化学靶向制剂。

1. 被动靶向制剂　系指载药微粒被巨噬细胞摄取后转运到肝、脾等器官而发挥疗效，被动靶向制剂主要包括脂质体、乳剂、微球等。

2. 主动靶向制剂　主要包括修饰的药物载体（修饰的脂质体、微乳、纳米囊、纳米球）和前体药物的制剂等，将药物定向地转运到靶区浓集而发挥药效。

3. 物理化学靶向制剂　是指用物理化学方法使药物在某部位发挥药效，主要包括：磁性靶向制剂（磁性微球、磁性微囊、磁性乳剂、磁性片剂、磁性胶囊等），栓塞靶向制剂（栓塞微球、栓塞复乳）和热敏靶向制剂、pH 值依赖性靶向制剂等。

（三）典型靶向制剂

1. 靶向给药乳剂　靶向给药乳剂系指用乳剂为载体，传递药物定位于靶部位的微粒分散系统。包括一级乳剂、二级乳剂（复合型乳剂，简称复乳）等。复乳系具有二种乳剂类型（W/O 及 O/W）的复合多相液体药剂，它的分散相不再是单一的相，而是以 W/O 或 O/W 的简单乳剂（亦称一级乳）为分散相，再进一步分散在油或水的连续相中而形成的乳剂（亦称二级乳剂），以 O/W/O 或 W/O/W 型表示。现在研究较多的是 W/O/W 型二级乳剂，各相依次叫内水相、油相和外水相。当内外水相相同时称二组分二级乳，不同

时称三组分二级乳。

2. 毫微囊　毫微囊又称毫微型颗粒或毫微药丸，系利用天然高分子物质如明胶、白蛋白及纤维类制成的包封药物的微粒，它是一种固态胶体微粒，大小一般在 10～1 000 nm。由于毫微囊供注射用，因此必须无菌、无热原。

制备毫微囊的材料有明胶，其他大分子物质如白蛋白、玉米朊、人血清蛋白、牛血清蛋白及乙基纤维素等都可用。聚山梨酯-20 能使毫微囊与水接触时加快分散，并对药物有增溶作用。硫酸钠、硫酸铵、低分子醇类等都可用做水溶性高分子物质如明胶等的沉淀剂。

3. 磁性制剂　磁性制剂系指将药物与铁磁性物质共包于或分散于载体中，应用于机体后，利用体外磁场的效应引导药物在体内定向移动和定位聚集的靶向给药制剂。主要用做抗癌药物的载体。磁性制剂包括磁性微球、磁性微囊、磁性乳剂、磁性片剂、磁性胶囊等。

磁性制剂的特点主要有：①用药剂量减少。由于药物随着载体被吸引到靶区周围，使靶区达到所需浓度而其他部位分布量相应减少。②药物绝大部分在局部起作用，相对地减少了药物对人体正常组织的不良反应，特别是降低了对肝、脾、肾等系统的的损害。③可以运载放射性物质进行局部照射。④用于阻塞肿瘤血管，使肿瘤坏死。

磁性制剂的组成材料主要由磁性材料、骨架材料及药物 3 部分组成。

（1）磁性材料：通常是超细磁流体如 $FeO \cdot Fe_3O_4$ 或 Fe_3O_4。

（2）骨架材料：通常分为氨基酸聚合物类、聚多糖类、其他骨架材料等。天然的氨基酸聚合物主要有白蛋白、明胶、球蛋白、酶类；合成的氨基酸聚合物主要是多肽，如聚赖氨酸、聚谷氨酸等，其中以白蛋白最常用。聚多糖骨架材料主要有淀粉、葡聚糖、聚甲壳糖、阿拉伯胶等。其他骨架材料有乙基纤维素、聚乙基亚胺、聚乙烯醇等。

（3）药物：磁性制剂的药物应有一定的水溶性；不与磁性材料和骨架材料起化学反应；临床上经常使用。

4. 栓塞靶向制剂　动脉栓塞靶向融栓技术是指通过插入动脉的导管将栓塞物输送到靶组织或靶器官的医疗技术。栓塞的目的是阻断对靶区的供血和营养，使靶区的肿瘤细胞缺血坏死，栓塞制剂若含有抗肿瘤药物，则具有栓塞和靶向性化疗双重作用。

任务二　中药制剂新技术

一、固体分散技术

（一）固体分散体含义与特点

1. 固体分散体含义　固体分散技术是将难溶性药物高度分散在另一种固体载体中的新技术。难溶性药物通常是以分子、胶态、微晶或无定形状态分散在另一种水溶性或难溶性或肠溶性材料中。固体分散体可根据需要再进一步制成胶囊剂、片剂、软膏剂、栓剂等，也可直接制成滴丸。

2. 固体分散体的特点

（1）生物利用度高：水难溶性药物以分子、胶体、无定形或微晶化状态分散于载体中，能增加药物的溶出速率，从而提高生物利用度，减少给药剂量。

（2）掩蔽作用：固体分散体中的药物被载体包埋、吸附等作用掩蔽起来，与外界基本隔绝，从而防止挥发性药物的挥发，延缓药物的水解、氧化，提高药物的稳定性；并能掩盖药物的不良气味和刺激性，减少药物的不良反应。

（3）液体药物固体化：固体分散体可以使液体药物固体化，从而便于贮存和应用。

（4）速释、缓释和控释作用：同一种药物，用不同的载体制成固体分散体，其溶出度不同。用水溶性载体可制成速释制剂；用水难溶性载体可制成缓释、控释制剂；用肠溶性载体可制成肠溶制剂。

（5）易老化：固体分散体长期贮存往往产生老化现象，导致溶出度降低。

（二）固体分散技术在中药制剂中的应用

1. 增加中药难溶性成分的溶解度和溶出速率，提高生物利用度　许多中药溶解度很小，应用固体分散技术制成固体分散物后，溶解度增大。如将葛根黄酮制成滴丸，可以大大提高难溶性成分的溶解度与溶出速率。

2. 将中药传统剂型改革为速效制剂，提高疗效　如复方丹参片主要含丹参、三七、冰片等药，具有活血化瘀、理气止痛功效，临床上主要用于冠心病、胸闷、心绞痛等。但由于片剂发挥作用慢，不适合心绞痛的急性发作，利用固体分散技术将其改为复方丹参滴丸后，效果明显优于片剂。

3. 利用固体分散技术制备中药缓释制剂　选用水不溶性聚合物或肠溶性材料为载体，可制备中药缓释制剂。如将抗疟药蒿甲醚以肠溶材料丙烯酸树脂Ⅱ号为载体制成蒿甲醚固体分散体，克服了蒿甲醚溶出度低、体内作用时间短及代谢快的缺点，从而提高了生物利用度，达到了缓释的目的。

（三）固体分散体的分类

1. 低共熔混合物　药物与载体按适当比例混合，在较低温度下熔融，骤冷固化形成固体分散体。药物仅以微晶状态分散于载体中，为物理混合物。

2. 固态溶液　药物溶解于熔融的载体中，呈分子状态分散，成为均相体系。

3. 玻璃溶液或玻璃混悬液　药物溶于熔融的透明状的无定形载体中，骤然冷却，得到质脆透明状态的固体溶液。

4. 共沉淀物　固体药物与载体以适当比例形成的非结晶性无定形物。常用载体为PVP等多羟基化合物。

药物在载体中的分散状态，并不一定以上述的某一种情况单独出现，往往是多种类型的混合体。

（四）固体分散体的常用载体

固体分散体常用载体可分为水溶性、难溶性和肠溶性3大类，亦可根据需要联合应用，达到满意的释放效果。

1. 水溶性载体材料　常用的有高分子聚合物、表面活性剂、有机酸、糖类以及纤维素衍生物等。

（1）聚乙二醇类：聚乙二醇类最常用的是PEG－4 000和PEG－6 000，它们的熔点低（55～60 ℃），毒性小，能显著地增加药物的溶出速率，提高其生物利用度，是国内制备

滴丸型固体分散体的首选载体。当药物为油类时，宜用 PEG－12 000 或 PEG－6 000 与 PEG－20 000 的混合物。

（2）聚维酮类（PVP）：对热稳定（150 ℃变色），易溶于水和多种有机溶剂，对有些药物有较强的抑晶作用，但成品对湿的稳定性差，易吸湿而析出药物结晶。

（3）表面活性剂类：作为载体的表面活性剂大多含聚氧乙烯基，其特点是溶于水或有机溶剂，载药量大，在蒸发过程中可阻滞药物产生结晶，是较理想的速效载体材料。常用的有泊洛沙姆－188（Poloxamer－188），为片状固体，毒性小，对黏膜的刺激性极小，可用于静脉注射。增加药物的溶出效果大于 PEG 载体。

（4）纤维素衍生物：常用的有羟丙甲纤维素（HPMC）、羟丙纤维素（HPC）等，它们与药物制成的固体分散体稳定性好，不易老化，但难以粉碎，需加入适量乳糖、微晶纤维素等加以改善。

（5）有机酸类：常用材料有枸橼酸、酒石酸、琥珀酸、胆酸及脱氧胆酸等，这类载体相对分子质量小，易溶于水而不溶于有机溶剂，不适用于对酸敏感的药物。

（6）糖类和醇类：常用材料有壳聚糖、右旋糖酐、半乳糖和蔗糖等，醇类有甘露醇、山梨醇及木糖醇等。其特点是水溶性强，毒性小，因分子中有多个羟基，可同药物以氢键结合生成固体分散体，适用于剂量小、熔点高的药物，尤以甘露醇为最佳。

2. 难溶性载体材料　主要有乙基纤维素和聚丙烯酸树脂类。

（1）乙基纤维素：不溶于水，溶于有机溶剂，含有羟基能与药物形成氢键，有较大的黏性，作为载体载药量大、稳定性好、不易老化。广泛用于缓释固体分散体，常采用溶剂法制备。

（2）聚丙烯酸树脂类：含季铵基的聚丙烯酸树脂 Eudragit（包括 E、RL 和 RS 等几种）在胃液中可溶胀，在肠液中不溶，不被吸收，对人体无害，广泛用于制备具有缓释性的固体分散体。

（3）其他：常用的有胆固醇、谷甾醇、棕榈酸甘油酯、胆固醇硬脂酸酯、蜂蜡、巴西棕榈蜡及氢化蓖麻油、蓖麻油等脂质材料，均可用于制备缓释或肠溶固体分散体，亦可加入表面活性剂、糖类、PVP 等水溶性材料，调节释放速率以达到满意的缓释效果。另有水微溶或缓慢溶解的表面活性剂如硬脂酸钠、硬脂酸铝、三乙醇胺和十二烷基硫代琥珀酸钠等，具有中等缓释效果。

3. 肠溶性载体材料　主要有纤维素类和聚丙烯酸树脂类，用于将胃中不稳定的药物制成在肠道释放和吸收、生物利用度高的固体分散体。

（1）纤维素类：常用的有醋酸纤维素酞酸酯（CAP）、邻苯二甲酸羟丙甲纤维素（HPMCP，其商品有两种规格，分别为 HP50、HP55）以及羧甲乙纤维素（CMCE）等，均能溶于肠液中，可用于制备胃中不稳定的药物在肠道释放和吸收、生物利用度高的固体分散体。由于化学结构的差异，黏度不同，释放速率也不同。

（2）聚丙烯酸树脂类：常用 Eudragit L100 和 Eudragit S100，分别相当于国产Ⅱ号及Ⅲ号聚丙烯酸树脂，前者在 pH 值为 6 以上的介质中溶解，后者在 pH 值为 7 以上的介质中溶解，有时两者合用，可制成较理想的迟释固体分散体。

（五）固体分散体制备方法

1. 熔融法　将药物与载体混匀，加热熔融后迅速冷却成固体。本法的关键是应由高

温迅速冷却，使多个胶态晶核迅速形成，得到高度分散的药物，而不是析出粗的晶体。该法适用于对热稳定的药物和载体。多用熔点低、不溶于有机溶剂的载体材料，如PEG类、枸橼酸、糖类等。

也可将熔融物滴入冷凝液中使迅速收缩、凝固成丸，这样制成的固体分散体称为滴丸。

2. 溶剂法（共沉淀法或共蒸发法）　药物与载体共同溶解于有机溶剂中，蒸去溶剂后得到药物在载体中混合而成的共沉淀固体分散体，经干燥即得。该法适于对热不稳定或易挥发的药物，但是，当固体分散体内存在少量未除尽的溶剂时，易引起药物的结晶而降低主药的分散度。

3. 溶剂-熔融法　凡适用于熔融法的载体材料皆可采用。将药物先溶于少量有机溶剂中，再与熔化了的载体均匀混合，蒸去有机溶剂，冷却固化后即得。毒性很小的有机溶剂也可不蒸去，但一般不得超过10%（g/g），否则难以形成脆而易碎的固体分散体。本法可用于液态药物或剂量小于50 mg的固体药物。

4. 溶剂-喷雾（冷冻）干燥法　将药物与载体共溶于溶剂中，然后喷雾干燥或冷冻干燥，除尽溶剂即得。该法可连续生产，溶剂常用C_1～C_4的低级醇或混合物。适用于易分解或氧化、对热不稳定的药物。

5. 双螺旋挤压法　将药物与载体置于双螺旋挤压机内，经混合、捏制而形成固体分散体，无需有机溶剂，可用两种以上的载体，制备温度可低于药物熔点和载体的软化点，因而药物不易破坏，制成的固体分散体也稳定。

6. 研磨法　将药物与较大比例的载体混合后，强力持久地研磨一定时间，不需溶剂而是借助机械力降低药物粒度，或使药物与载体以氢键结合，形成固体分散体。研磨时间因药物而异。常用载体有微晶纤维素、乳糖、PVP类、PEG类等。

采用固体分散技术制备固体分散体应注意如下问题：①适用于剂量小的药物，即固体分散体中药物含量不应太高，如占5%～20%。液态药物在固体分散体中所占比例一般不宜超过10%，否则不易固化成坚脆物，难以进一步粉碎。②固体分散体在贮存过程中会逐渐老化。贮存时固体分散体的硬度变大、析出晶体或结晶粗化，从而降低药物的生物利用度的现象称为老化。老化与药物浓度、贮存条件及载体材料的性质有关，因此，必须选择合适的药物浓度及载体材料。常采用混合载体材料以弥补单一载体材料的不足。保持良好的贮存条件，如避免较高的温度与湿度等，以保持固体分散体的稳定性。

（六）固体分散体的质量评价

固体分散体的质量评定，主要是对固体分散体中药物分散状态、固体分散体的稳定性，以及药物的溶出速率和生物利用度进行试验。

药物在固体分散体中呈分子状态、亚稳定及无定形状态、胶体状态、微晶或微粉状态。目前检测方法有X射线衍射法、红外光谱测定法、差示热分析法等，较粗的分散体系也可用显微镜测试。溶出速率的测定有多种方法，可根据《中国药典》收载的方法测定。

知识链接：固体分散体的缓释、速释原理

1. 速效原理

(1) 药物的分散状态：药物以分子状态、高能状态、胶体状态、微晶状态分散于

载体材料中，构成一种均匀的高度分散体系，从而增加难溶性药物的溶出速率和吸收速率，这是固体分散体产生速效作用主要原因。药物的分散状态不同，溶出速率也不同。溶出速率大小顺序通常为分子分散状态＞无定型态＞微晶态。同一药物与不同载体材料形成的固体分散体，可因形成的分散状态不同而溶出速率各异。

（2）载体材料对药物溶出的促进作用：①载体材料提高了药物的可润湿性：在固体分散体中，药物被亲水性载体材料包围，使疏水性或亲水性弱的难溶性药物具有良好的可润湿性，遇胃肠液后，载体材料很快溶解，药物被润湿，因此溶出速率与吸收速率均相应提高。②载体材料保证了药物的高度分散性：在固体分散体中，药物被载体材料包围、分割，阻止药物分子、微晶的聚集而保证了药物的分散性，加快药物的溶出与吸收。③载体材料的抑晶性：药物和载体材料在溶剂蒸发过程中，由于氢键作用、络合作用或黏度增大，抑制药物晶核的形成及成长，使药物以无定形状态分散于载体材料中。

2. 缓释原理　用水不溶性聚合物、肠溶性材料、脂质材料为载体制备的固体分散体，由于药物分散于疏水骨架结构中，被分散在骨架内的药物分子或微晶必须通过网状结构慢速扩散而溶出，故整个释放过程缓慢。不溶性载体材料的用量对释药速率有较大影响。一般按 Higuchi 方程或一级动力学过程释放药物。用 HPC、PEG 等作致孔剂也可调节至零级动力学释放药物。

（七）固体分散体举例

例　葛根大豆苷元-Poloxamer188 固体分散体

【处方】 葛根大豆苷元 0.1 g、Poloxamer 188 1.0 g、N，N-二甲基甲酰胺适量。

【制法】 取 Poloxamer188 1.0 g，置蒸发皿内，在 60 ℃水浴上加热熔融，另取葛根大豆苷元 0.1 g，溶于适量的 N，N-二甲基甲酰胺中，与上述熔融的 Poloxamer 188 混匀，在搅拌下蒸去溶剂，迅速冷凝固化，置氯化钙干燥器内干燥、粉碎，过 80 目筛，即得。

【制备操作要点】 ①葛根大豆苷元-Poloxamer188 固体分散物的制备，溶剂蒸发速度及熔融的固体分散物的冷凝速度是影响固体分散物均匀性的重要因素，常在搅拌下快速蒸发，均匀性好，否则固体分散物均匀性差。②固体分散物蒸去溶剂后，倾入不锈钢板上（下面放冰块）迅速冷凝固化，有利于提高固体分散物的溶出速度。

二、β-环糊精包合技术

（一）包合技术的含义

包合技术是指一种分子进入另一种分子空穴结构内，形成包合物的技术。具有包合作用的外层分子叫主分子（又称包合材料），被包合在主分子的空穴中的内容物叫客分子。环糊精（cyclodextrin，CD）包合技术是将药物分子包合或嵌入 β-环糊精的筒状结构内形成超微粒分散物的过程。这种超微粒分散物称为 β-环糊精（β-CD）包合物。

环糊精是由淀粉酶经酶解环合而得的 6～8 个葡萄糖以 α-1，4 糖苷键连接的环状低聚糖化合物，是良好的天然合成包合材料。常见的有 α，β 和γ三种，其中 β-CD 在胃中不易分解，在肠道中受消化酶及肠道微生物的作用先断链开环形成低聚糖后，作为一种普通碳水化合物参与机体代谢，无蓄积作用，是一个理想载体，且急性和慢性毒性实验，致

畸、致癌、致突变实验等均证明其使用安全无毒，故β-CD包合技术在中药制剂领域应用较为广泛。

（二）β-环糊精包合技术在中药制剂中的作用

1. 增加药物的稳定性　凡容易氧化、水解、易挥发的药物制成包合物，则可防止其氧化、水解，减少挥发。在中药制剂中，主要用于包合挥发油，防止中药挥发油在生产和贮藏过程中挥发、升华或氧化变质。如少腹逐瘀胶囊是由当归、蒲黄、小茴香等药物组成，处方中含有大量挥发油，采用β-环糊精包合后，大大提高了药物的稳定性，利于制剂。

2. 增加药物溶解度及生物利用度　难溶性药物与β-CD混合可制成水溶性的包合物。如薄荷油、桉叶油的β-CD包合物，可使其溶解度增加约50倍。制成包合物可增加药物溶出速度与溶解度。

3. 液体药物固体化，便于制剂　在中药复方中，挥发油一般难与复方中其他药物混匀制成固体制剂。如肉桂油具有很强的挥发性，采用包合后，使肉桂油粉末化，便于制成多种剂型，如片剂、胶囊，散剂、栓剂等。不仅便于生产，而且可使剂量准确，利于保存和携带。

4. 掩盖不良气味，减少刺激性及不良反应　有的药物具有不良臭味、苦涩味，甚至有些具有较强的刺激性，影响该制剂的应用，特别是对于儿童和老人，将其制成包合物可使不良臭味、苦味减轻或消除。如大蒜油-β-CD包合物，可掩盖大蒜的不良气味。

5. 作为缓释和靶向制剂载体　β-CD与药物包合可以达到药物贮存的作用，控制药物释放，还可以提高亲脂性药物在毫微囊中的载药量，从而使制备毫微囊成为可能，并达到靶向或控释给药的目的。

6. 用于有效成分的分离和含量测定　β-环糊精可用于药物的分离和分析，如β-环糊精共聚物能从蛋白水解物中分离出苯丙氨酸，从而将芳香氨基酸与非芳香氨基酸分开。

（三）β-环糊精包合物的制备

1. 饱和水溶液法　先将环糊精与水配成饱和溶液，然后：①可溶性药物，直接加入环糊精饱和溶液，一般摩尔比为1∶1，搅拌30 min以上直至成为包合物为止。②水难溶性药物，可先溶于少量有机溶剂，再注入环糊精饱和水溶液，搅拌直至成为包合物为止。③水难溶性液体药物，直接加入环糊精饱和水溶液中，经搅拌得到包合物。所得包合物若为固体，则滤取，水洗，再用少量适当的溶剂洗去残留药物，干燥。若包合物为水溶性的，则将其浓缩而得到固体，也可加入一种有机溶剂，促使其析出沉淀。

2. 研磨法　将环糊精与2～5倍量水研匀，加入要包合的药物（水难溶性者，先溶于少量有机溶剂中），研磨成糊状，低温干燥后，再用有机溶剂洗净，干燥即得。但此法仅可少量制备，且须手工操作，不适合于大生产。

3. 冷冻干燥法　将药物和环糊精混合于水中，搅拌，溶解或混悬，通过冷冻干燥除去溶剂（水），得粉末状包合物。本法得到的包合物，成品较疏松，溶解度好，尤其适用于在干燥时易分解或变色，但又要求得到干燥包合物的药物。

此外，制备包合物的方法还有超声波法、中和法、混合溶剂法、共沉淀法等。

（四）β-环糊精包合物的质量评价与检验

包合物的质量研究内容主要包括：药物与环糊精是否形成包合物，包合物是否稳定，

包合物药物溶解性能，包合率，收得率等。

β-环糊精是否将药物已包合，可根据包合物的性质和结构状态，采用X射线衍射法、热分析法、薄层色谱法、显微镜法、荧光光谱法、紫外分光光度法等进行验证，必要时可同时用几种方法。

(五) β-环糊精包合物举例

例　冰片-β-环糊精包合物

【处方】 冰片0.66 g、95%乙醇20 mL、β-环糊精4 g。

【制法】 取β-环糊精4 g，溶于55 ℃的水100 mL中，保温。另取冰片0.66 g，用95%乙醇20 mL溶解，在搅拌下缓慢滴加冰片溶液于β-环糊精溶液中，滴完后继续搅拌30 min，放置冰箱24 h，抽滤，纯化水洗涤，40 ℃干燥，即可。

【制备操作要点】 本法是采用饱和水溶液法制备的包合物。冰片是一种具有挥发性的固体中药，制成冰片-β-环糊精包合物主要是防止冰片挥发。

三、微型包囊技术

(一) 微型包囊技术含义

微型包囊技术是指利用天然的或合成的高分子材料（称为囊材），将药粉微粒或药液微滴（称为囊心）包埋成微小囊状物的技术，其制品称为微囊。使药物溶解和（或）分散在囊材中形成微小球状实体的固体骨架物称微球。微囊和微球实际上很难区分，且粒径均属纳米级，故一般统称为微粒。

微囊可进一步制成片剂、胶囊、注射剂等制剂，用微囊制成的制剂称为微囊化制剂。微囊可看做是一种药物包裹在囊材内而形成的微型无缝胶囊，是一种新剂型。

(二) 微型包囊技术在中药制剂中的作用

1. 提高稳定性，防止药物在胃内失活或减少对胃的刺激性　药物制成微囊化制剂后能够在一定程度上避免光线、湿度和氧的影响，防止药物的分解，提高药物的化学稳定性；挥发油等制成微囊能够防止其挥发，提高了制剂的物理稳定性。

2. 掩盖药物的不良气味和口味　如大蒜油制成微囊化制剂后，可以有效地掩盖药物的不良臭味。

3. 使液态药物固态化　便于制剂的生产、贮存和使用。如一些含油状药物与固体粉末的复方片剂配伍时，由于油状药物影响颗粒的流动性，一般需将油状成分用辅料吸收，然后再与粉末药物混合。油状药物包成微囊后则可完全改变其外观性状，使颗粒流动性良好，改善颗粒混合时的均一性，易于混匀。

4. 可制备缓释和控释制剂　应用微型包囊技术制成的中药制剂可以明显延长药物的释放时间，是目前制备中药缓释制剂最重要的手段。

5. 使药物浓集于靶区　如抗癌药物制成微囊型靶向制剂，可将药物浓集于肝或肺部等靶区，降低毒副作用，提高疗效。

(三) 囊心物与囊材

1. 囊心物与附加剂　微囊的囊心物除主药外，还包括为提高微囊质量而加入的附加剂，如稳定剂、稀释剂、控制释放速率的阻滞剂、促进剂以及改善囊膜可塑性的增塑剂等。囊心物可以是固体，也可以是液体。通常将主药与附加剂混匀后微囊化；亦可先将主

药单独微囊化，再加入附加剂。若有多种主药，可将其混匀再微囊化，亦可分别微囊化后再混合。这取决于设计要求、药物、囊材和附加剂的性质及工艺条件等。

2. 囊材　用于包囊所需的材料称为囊材。分天然、半合成或合成的高分子材料。

(1) 天然的高分子材料：是最常用的囊材，无毒，成膜性好，稳定，如明胶、阿拉伯胶、海藻酸钠等。

(2) 半合成的高分子材料：常用的有羧甲基纤维素钠、醋酸纤维素酞酸酯、乙基纤维素、甲基纤维素、羟丙甲纤维素等。它们的特点是毒性小、黏度大，成盐后溶解度增加，由于易水解，不宜高温处理，宜临用新配。

(3) 合成高分子材料：常用有聚乙烯醇（PVA）、聚碳酯、聚乙二醇、聚苯乙烯、聚酰胺、聚维酮、聚甲基丙烯酸甲酯等。其特点是成膜性和化学稳定性好。

一般在选用囊材时应考虑黏度、渗透性、吸湿性、溶解性、稳定性、澄明度等。囊心物与囊材的比例要适当，囊心物太少，可致囊中无物。

(四) 微囊化方法

根据药物和囊材的性质、微囊要求的粒径、释放性能以及靶向特点，可选择不同的微囊化方法。目前可归纳为物理化学法、物理机械法和化学法 3 大类。

1. 物理化学法　本法在液相中进行，囊心物与囊材在一定条件下形成新相析出，故又称相分离法。

(1) 单凝聚法：是相分离法中较常用的一种，它是在高分子囊材（如明胶）溶液中加入凝聚剂以降低高分子溶解度而凝聚成囊的方法。

基本原理：如将药物分散在明胶材料溶液中，然后加入凝聚剂（可以是强亲水性电解质硫酸钠或硫酸铵的水溶液，或强亲水性的非电解质如乙醇或丙酮），由于明胶分子水合膜的水分子与凝聚剂结合，使明胶的溶解度降低，分子间形成氢键，最后从溶液中析出而凝聚形成微囊。但这种凝聚是可逆的，一旦解除促进凝聚的条件（如加水稀释），就可发生解凝聚，使微囊很快消失。这种可逆性在制备过程中可反复利用，直到凝聚微囊形状满意为止（可用显微镜观察）。最后再采取措施加以交联，使之成为不凝结、不粘连、不可逆的球形微囊。本法以明胶为囊材的工艺流程如下：

囊心物　　　　囊材
固体（或液体）药物　（3%～5%明胶溶液）

↓

混悬液（或乳状液）
↓ 10%醋酸溶液调至 pH 值为 3.5～3.8，50 ℃，60% Na_2SO_4 溶液
凝聚囊
↓ 稀释液
沉降囊
↓ 15℃以下，37%甲醛溶液（用 20% NaOH 调至 pH 值为 8～9）
交联囊
↓ 水洗至无甲醛
微囊→制剂

工艺中稀释液，即硫酸钠溶液，浓度为成囊体系中硫酸钠的百分浓度再加 1.5%，用

量为成囊体系的3倍多，液温为15℃，浓度过高或过低，可使囊溶解或粘连成团。

（2）复凝聚法：系指使用两种带相反电荷的高分子材料作为复合囊材，在一定条件下交联且与囊心物凝聚成囊的方法。复凝聚法是经典的微囊化方法，它操作简便，容易掌握，适合于难溶性药物的微囊化。可作复合材料的有明胶与阿拉伯胶（或CMC或CAP等）、海藻酸盐与聚赖氨酸、海藻酸盐与壳聚糖、海藻酸与白蛋白、白蛋白与阿拉伯胶等。

2. 物理机械法　本法是将固态或液态药物在气相中进行微囊化的方法，需要一定设备条件。

（1）喷雾干燥法：可用于固态或液态药物的微囊化，粒径范围通常为5～600 μm。工艺是先将囊心物分散在囊材的溶液中，再用喷雾法将此混合物喷入惰性热气流使液滴收缩成球形，进而干燥即得微囊。如囊心物不溶于囊材溶液，可得到微囊；如能溶解，则得微球。溶解囊材的溶剂可以是水，也可以是有机溶剂，以水作溶剂更易达到环保要求，降低成本。

（2）喷雾凝结法：将囊心物分散于熔融的囊材中，喷于冷气流中凝聚而成囊的方法。

（3）空气悬浮法：亦称流化床包衣法，系利用垂直强气流使囊心物悬浮在气流中，将囊材溶液通过喷嘴喷射于囊心物表面，热气流将溶剂挥干，囊心物表面便形成囊材薄膜而成微囊。

（4）多孔离心法：利用圆筒的高速旋转使囊心物产生离心力，另使囊材溶液形成液态膜，囊心物高速穿过液态膜形成微囊，再经过不同方法加以固化（用非溶剂、凝结或挥去溶剂等），即得微囊。

（5）锅包衣法：系利用包衣锅将囊材溶液喷在固态囊心物上挥干溶剂形成微囊，导入包衣锅的热气流可加速溶剂挥发。

上述几种物理机械法均可用于水溶性和脂溶性的、固态或液态药物的微囊化，其中以喷雾干燥法最常用。通常，采用物理机械法时囊心物有一定损失且微囊有粘连，但囊心物损失在5%左右、粘连在10%左右，生产中都认为是合理的。

3. 化学法　系指利用溶液中的单体或高分子通过聚合反应或缩合反应生成囊膜而制成微囊的方法。本法的特点是不加凝聚剂，先制成W/O型乳状液，再利用化学反应交联固化。

（1）界面缩聚法：亦称界面聚合法，是在分散相（水相）与连续相（有机相）的界面上发生单体的缩聚反应。

（2）辐射交联法：该法系将明胶在乳化状态下，经γ射线照射发生交联，再处理制得粉末状微囊。该工艺的特点是工艺简单，不在明胶中引入其他成分。

（五）微囊的质量评价

目前微囊的质量评价，除制成制剂应符合《中国药典》（2010年版）有关制剂的规定外，还包括以下内容：

1. 形态与粒径　可采用光学显微镜、扫描显微镜或电子显微镜观察形态并提供照片。微囊形态应为圆整球形或椭圆形的封闭囊状物。不同微囊制剂其囊的大小不同，如注射剂微囊的大小应能符合《中国药典》中混悬型注射剂的规定。

2. 微囊中药物含量的测定　微囊中主药含量测定，一般都采用溶剂提取法，溶剂的选择原则，主要应使主药最大限度溶出而不溶解囊材，溶剂本身也不干扰测定。如鹤草酚

微型胶囊的含量测定，选用消化酶消化明胶、阿拉伯胶，在显微镜下观察微囊膜完全消失，再用氯仿提取主药鹌草酚，因为鹌草酚在氯仿中溶解度大，提取后用高效液相法测定含量。

3. 药物的载药量与包封率　对于粉末状微囊，先测定其含药量后再计算载药量；对于混悬于液态介质中的微囊，先将其分离，分别测定液体介质和微囊的含药量后再计算其载药量和包封率。载药量和包封率的计算见式（18－1）和（18－2）。

$$载药量=\frac{微囊中含药量}{微囊的总重量}\times 100\% \qquad (18-1)$$

$$包封率=\frac{微囊含药量}{微囊和介质的总重量}\times 100\% \qquad (18-2)$$

4. 微囊中药物的释放度的测定　微囊溶出速度的测定可以直接反映微囊中药物的释放速度，根据微囊的特点，可采用《中国药典》（2010年版）二部附录溶出度测定法中第二法（浆法）进行测定，亦可将试样置薄膜透析管内按第一法（转篮法）进行测定，或采用流池法测定。

5. 有机溶剂残留量　凡工艺中采用有机溶剂者，应测定有机溶剂残留量，并不得超过《中国药典》规定的限量。

（六）微囊举例

例　大蒜油微囊

【处方】 大蒜油 1 g、阿拉伯胶粉 0.5 g、3%阿拉伯胶液 30 mL、3%明胶液 40 mL、甲醛、淀粉各适量。

【制法】

1. 乳化　取阿拉伯胶粉 0.5 g 置乳钵中，取大蒜油 1 g，研匀，加纯化水 1 mL 迅速研磨成初乳，并以 3%阿拉伯胶液 30 mL 稀释成乳剂。

2. 包囊　将乳剂移至 250 mL 烧杯中，边加热边搅拌，待温度升至 45 ℃时缓缓加入 3%明胶液 40 mL（预热至 45 ℃），胶液保持 43～45 ℃，继续搅拌。并用 10%醋酸液调 pH 值为 4.1～4.3。显微镜下可观察到乳滴外包有凝聚的膜层。

3. 稀释　加入温度比其稍低的纯化水 150 mL，继续搅拌，温度降至 30 ℃以下时移至冰水浴继续搅拌。

4. 固化　加入 2%的甲醛液 1 mL，搅拌使固化定形。用 5%的氢氧化钠液调 pH 值至 7.0～7.5，使凝胶的网孔结构孔隙缩小，再搅拌 30 min。

5. 分散　加入 10%生淀粉混悬液 4 mL，使淀粉充分散开，在微囊间形成隔离层，10 ℃左右再搅拌 1 h。

6. 干燥　滤取微囊，洗涤，尽量除去水分，二号筛制粒，60 ℃干燥。

【用途】 大蒜对多种球菌、杆菌、霉菌、病毒、阿米巴原虫、阴道滴虫、蛲虫等均有抑制和灭杀作用。用于肺部和消化道的霉菌感染，隐球菌性脑膜炎、急慢性菌痢和肠炎、百日咳及肺结核等。并有降低血胆固醇、三酸甘油酯和脂蛋白的作用。

【制备操作要点】 大蒜油的主要成分为大蒜辣素、大蒜新素等多种烯丙基、丙基和甲基组成的硫醚化合物，为不饱和硫化烯烃化合物的混合物，分子结构上存在活泼双键，因而化学性质不稳定，且有刺激性，所以制成微囊。由于在碱性条件下不稳定，所以固化时

调 pH 值为 7.0～7.5，而不是通常的 pH 值为 8～9。

四、脂质体制备技术

（一）脂质体含义、组成及结构与特点

1. 脂质体含义　是指将药物包封于类脂质双分子层内而形成的微型小囊，也可称为类脂小球或液晶微囊。类脂质双分子层厚度约 4 nm。

2. 脂质体的组成及结构　脂质体系由磷脂（如卵磷脂）及附加剂（胆固醇、十八胺、磷脂酸等）组成。卵磷脂与胆固醇的排列方式，如图 18－3 所示。

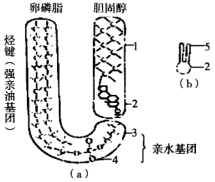


图 18－3　卵磷脂与胆固醇在脂质体中的排列方式

1. 强亲油基团　2. 亲水基团　3. 季铵盐型阳离子部分
4. 磷酸酯型阴离子部分　5. 亲油基团

磷脂是脂质体的膜材，是脂质体的主要组成部分，为两性物质，分子结构中具有亲水和亲油基团。胆固醇也属于两亲物质，其结构上亦具有亲油和亲水两种基团，其亲油性较亲水性强。胆固醇可以调节双分子层流动性、通透性等。

用磷脂与胆固醇作脂质体的膜材时，常常先将其溶于有机溶剂中配成溶液，然后蒸发除去有机溶剂，在器壁上形成均匀的类脂质薄膜，此薄膜是由磷脂与胆固醇混合分子相互间隔定向排列的双分子层所组成。

脂质体根据其结构分为单室脂质体和多室脂质体。单室脂质体由一层类脂质双分子层构成，如图 18－4（a）所示，球径约为≤25 μm；多室脂质体由多层类脂质双分子层构成，如图 18－4（b）所示，球径约为≤100 μm。

在脂质体中，水溶性药物溶于水膜中，脂溶性药物溶于亲油基的间隙中。显微镜下，常见的脂质体形状有球形、椭球形等。

3. 脂质体的作用特点　脂质体可以包封脂溶性或水溶性药物，药物被包封后其主要特点为：①靶向性和淋巴定向性：脂质体能选择性地分布于某些组织和器官，增加药物对淋巴系统的定向性，提高药物在靶部位的浓度。②细胞亲和性与组织相容性：脂质体可增加被包裹的药物透过细胞膜的能力，增强疗效。③长效作用：药物包封成脂质体，可降低其消除速率，延长作用时间。④降低药物毒性：脂质体大部分被网状内皮系统的巨噬细胞所吞噬，集中在肝、脾及骨髓等网状内皮细胞较丰富的器官，药物在心、肾中累积量比游

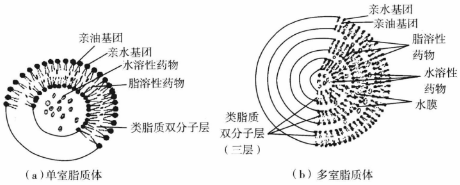


图 18－4 单室脂质体和多室脂质体结构

离药物明显减少。因此，对心、肾能产生毒性的药物或对正常细胞有毒的抗肿瘤药物制成脂质体后，其毒性显著降低。⑤提高药物稳定性：由于脂质体中双分子层膜对药物的封闭作用，使药物的稳定性提高。

（二）中药脂质体的应用

中药脂质体主要应用于肝脏、心血管、肺部、结肠等的靶向给药。临床可用于肿瘤、感染性疾病、心血管疾病和皮肤疾病等的治疗。

其机制为中药脂质体进入体内后主要被网状内皮系统吞噬，从而激活机体的自身免疫功能并改变被包封药物的体内分布，使药物主要在肝、脾、肺和骨髓等组织器官中积蓄，从而提高药物的生物利用度，减少药物的治疗剂量和降低药物的毒性，减轻变态反应和免疫反应，延缓释放，降低体内消除速度，改变药物在体内的分布，并能靶向性释药等。脂质体药物和靶细胞之间是通过内吞、融合、接触释放、吸附、脂质交换等方式起作用的。

（三）脂质体的制备方法

脂质体常用以下几种方法制备：

1. 薄膜分散法　将磷脂及胆固醇等类脂质及脂溶性的药物溶于氯仿（或其他有机溶剂）中，将氯仿液于玻璃瓶中旋转蒸发，使之在玻璃瓶的内壁上形成薄膜；将水溶性药物溶于磷酸盐缓冲液中，加入玻璃瓶后不断搅拌即得。

2. 注入法　将磷脂与胆固醇等类脂物质及脂溶性药物溶入有机溶剂中（如乙醚），该溶液经注射器缓缓注入加热至 50～60 ℃（并用磁力搅拌）的磷酸盐缓冲溶液（或含水溶性药物）中，不断搅拌至乙醚除尽为止，即制得脂质体。这种脂质体粒径较大，不宜于静脉注射。再将脂质体混悬液通过高压乳匀机两次，所得成品大多为单室脂质体，少量为多室脂质体，粒径绝大多数在 2 μm 以下。

3. 逆相蒸发法　系将磷脂等膜材溶于有机溶剂如氯仿、乙醚等，加入待包封药物的水溶液（水溶液∶有机溶剂＝1∶3～1∶6）进行短时超声，直至形成稳定的 W/O 乳剂。然后减压蒸发除去有机溶剂，达到胶态后，滴加缓冲液，旋转使器壁上的凝胶脱落，减压下继续蒸发，制得水性混悬液，通过凝胶色谱法或超速离心法，除去未包入的药物，即得到大单室脂质体（200～1 000 nm）。此法适用于包封水溶性药物及大分子生物活性物质如各种抗生素、胰岛素、免疫球蛋白、碱性磷脂酶、核酸等，包封的药物量大，体积包封率高

(60%左右)。

4. 超声波分散法 水溶性药物溶于磷酸盐缓冲液，加入磷脂、胆固醇及脂溶性药物制成共溶于有机溶剂的溶液，搅拌蒸发除去有机溶剂，残留液经超声波处理，然后分离出脂质体。

5. 冷冻干燥法 将磷脂超声处理高度分散于缓冲盐溶液中，加入冻结保护剂（如甘露醇、葡萄糖、海藻酸等）冷冻干燥后，再将干燥物分散到含药的缓冲盐溶液或其他水性介质中，即形成脂质体。该法适合于包封对热敏感的药物。

6. 熔融法 将磷脂和表面活性剂加少量水相分散，胆固醇熔融后与之混合，然后滴入 65 ℃左右的水相溶液中保温制得。该法不使用有机溶剂，比较适合于工业化生产。

（四）脂质体的质量评价

脂质体质量主要考察粒径大小及形态、主药含量、包封率、渗漏率、释放度等几个方面。

1. 形态、粒径及其分布 脂质体的形态为封闭的多层囊状或多层圆球体。其粒径大小可用显微镜法测定，小于 2 μm 时须用扫描电镜或透射电镜。也可用电感应法（如 Coulter 计数器）、光感应法（如粒度分布光度测定仪）、激光散射法测定。

2. 主药含量 脂质体中主药的含量可采用适当的方法经提取、分离测定，如以柱层析分离结合分光光度法测定含量，也有用表面活性剂破坏脂质体双分子层，使药物释放后，再以分光光度法与标准品对照计算含量，或使用高效液相色谱法测定含量。

3. 包封率 脂质体的载药量称包封率（或包裹率），可通过适当方法如凝胶柱层析法、离心法和透析法等，除去未包封的药物，测定脂质体中所包封的药物量。包封率可由式（18－3）求得

$$\text{包封率}=\frac{\text{药物总量}-\text{介质中未包入的药量}}{\text{药物总量}}\times 100\% \qquad (18-3)$$

4. 渗漏率 渗漏率表示脂质体贮藏期间包封率的变化情况，定义为贮藏期包封量的减少与刚制备脂质体的包封量之比，按式（18－4）计算：

$$\text{渗漏率}=\frac{\text{贮存后渗漏到介质中的药量}}{\text{贮存前包封的药量}}\times 100\% \qquad (18-4)$$

5. 体外释放度 脂质体中药物的释放速率与脂质体的通透性有关，体外释药速率的测定可初步了解其通透性的大小，以便调整适宜的释药速率。目前采用的有透析管法及试管振荡法。

6. 有机溶剂残留 应按照《中国药典》（2010 年版）有机溶剂残留量测定法测定。

（五）典型脂质体举例

例 盐酸小檗碱脂

【处方】 注射用豆磷脂 0.6 g、胆固醇 0.2 g、无水乙醇 1～2 mL 盐酸小檗碱磷酸盐缓冲溶液（1 mg/mL）30 mL。

【制法】 按处方量称取豆磷脂、胆固醇置 50 mL 的小烧杯中，加无水乙醇 1～2 mL，置于 65～70 ℃水浴中，搅拌使溶解，旋转该小烧杯使磷脂的乙醇液在杯壁上成膜，用吸耳球轻吹风，将乙醇挥去。将预热至 70 ℃的盐酸小檗碱磷酸盐缓冲溶液（1 mg/mL）30 mL 置于磁力搅拌器上，室温，搅拌 30～60 min，如果溶液体积减小，可补加水至 30

mL，混匀，即得。

【制备操作要点】 ①磷脂和胆固醇的乙醇溶液应澄清，不能在水浴中放置过长时间；②磷脂、胆固醇形成的薄膜应尽量薄；③60～65 ℃水浴中搅拌水化时，一定要充分保证所有脂质水化，不得存在脂质块。

思考题

1. 名词解释：缓释制剂、控释制剂、靶向制剂、脂质体、固体分散技术、β-环糊精包合技术、微囊。

2. 讨论：将缓释、控释固体制剂捣碎后给药的方法是否可行。

3. β-环糊精包合在中药制剂中的作用是什么？

（陈秀瑗）

项目十九　中药制剂的稳定性

教学目标

1. 能力目标：

能分析影响中药制剂性稳定性的因素，并能采取适当的稳定化方法。

2. 知识目标：

能掌握中药制剂稳定性研究的意义及中药制剂稳定性的研究范围，中药制剂稳定性的考核方法；熟悉影响中药制剂稳定性的因素，中药制剂稳定性研究的方法与常用的稳定化措施；了解中药制剂稳定性重点考察项目及稳定性研究现状。

任务一　中药制剂稳定性概述

一、中药制剂稳定性研究的意义

对药品的基本要求应该是安全、有效、稳定。中药制剂的稳定性系指药物在体外的稳定性。中药制剂中的有效成分若分解变质，不仅使疗效降低，而且有些变质的物质甚至可产生不良反应，故中药制剂稳定性对保证制剂安全有效是非常重要的。另外，中药制剂的生产已基本实现机械化规模生产，若产品因不稳定而变质，产生有毒物质、药物疗效下降或失效、服用不便、剂量不准、外观发生变化等，则在经济上可造成巨大损失。

随着我国医药事业的发展，中药新制剂不断产生，一个新产品从原料提取到制剂成型，稳定性研究是最基本的内容。我国已规定，新药申请必须呈报有关稳定性的资料。因此，为了提高中药制剂质量，保证药品疗效与安全，提高经济效益，必须将药物制剂稳定性的研究摆在极为重要的位置上。

二、中药制剂稳定性研究的范围

中药制剂稳定性研究范围可分为以下 3 个方面。

（一）化学稳定性

化学稳定性是指药物由于水解、氧化、聚合、异构化等化学反应，导致中药制剂中有效成分降解变质，使有效成分的含量（或效价）降低。如穿心莲中的有效成分穿心莲内酯发生水解，鱼腥草中的抗菌活性成分鱼腥草素发生双分子聚合反应等。

（二）物理稳定性

物理稳定性系指制剂的物理性状发生变化，如混悬剂中药物颗粒结块、结晶生长；乳剂的分层、破裂；胶体制剂的老化；片剂的崩解时限、溶出度改变等。

（三）生物学稳定性

生物学稳定性系指由于受微生物的污染，而导致产品腐败、变质。尤其是一些含有蛋白质、氨基酸、糖类等营养成分的中药制剂更易发生此类问题。如糖浆剂的霉败、乳剂的酸败等。

三、中药制剂稳定性研究现状

中药制剂的稳定性研究是从液体制剂开始的，且多为单方制剂。近年来，中药复方制剂和固体制剂的稳定性研究报道呈现增加趋势。有关中药制剂稳定性研究的论文报道很多，其内容包括单项考察影响中药制剂或有效成分稳定性的因素，以及综合考察成品有效期等方面的研究。涉及的剂型，除常见的口服液、注射剂、滴眼剂、片剂、颗粒剂和丸剂外，还有胶囊剂、气雾剂、灌肠剂、乳剂、贴膏剂等，以及制剂的中间体微型胶囊和β-环糊精包合物等。

《药品注册管理办法》把中药制剂的稳定性试验作为新药申报资料项目之一，对中药制剂稳定性研究起到了较大的促进作用。但研究的深度和广度还有待提高，需要吸收国内外先进的方法与技术手段，进行多方面的理论探讨和实验研究，以提高中药制剂稳定性的研究水平。

任务二　影响中药制剂稳定性的因素及稳定化方法

影响中药制剂稳定性的因素很多，从处方因素与外界因素两个方面来讨论。这些因素对于药物制剂处方的设计、剂型的选择、生产工艺和贮存条件的确定，及其包装的设计等都是十分重要的。

一、处方因素对中药制剂稳定性的影响

处方因素主要是指pH值、溶剂、离子强度、赋形剂与附加剂等因素。

1. pH值的影响　中药制剂中酯类、酰胺类、苷类等有效成分常受H^+或OH^-催化水解，这种催化作用称为专属酸碱催化或特殊酸碱催化，其水解速度主要由pH值决定。在pH值很低时，主要是酸催化；在pH较高时，主要是碱催化。

防止药物水解的方法是通过实验或查阅资料确定最稳定pH值（pH_m值），再用适当的试剂和方法将溶液调节到pH_m值。pH值的调节除了要考虑制剂的稳定性以外，还要考虑药物的溶解度和人体适应性。

2. 溶剂的影响　溶剂对稳定性的影响比较复杂，溶剂对药物起溶解和分散作用，其本身质量直接影响制剂的制备和稳定性，如以水为溶剂配溶液时，含有酯类、酰胺类、苷类等结构的有效成分易水解。采用乙醇、丙二醇、甘油等溶剂可减少水解程度。

3. 离子强度的影响　在制剂处方中，为了调节等渗往往加入电解质，或加入盐（如

一些抗氧剂）防止药物氧化，加入缓冲剂调节溶液 pH 值等，从而改变药液中的离子强度，产生对药物降解速度的影响。当药物带正电荷并受 H^+ 催化或药物带负电荷并受 OH^- 催化时，可因盐的加入，引起离子强度的增加，造成降解反应速度的加快；如果药物是中性分子，则改变离子强度对降解没有太大影响。

4. 赋形剂与附加剂的影响　辅料对药物稳定性产生影响的机制主要是表面催化作用，改变了液层的 pH 值，直接与药物接触产生相互作用。

二、外界因素对中药制剂稳定性的影响

外界因素主要包括水分、空气（氧）、温度、光线、金属离子、制备工艺、包装材料等。

1. 水分的影响　水分对中药固体制剂稳定性的影响特别重要。中药固体制剂吸附空气中的水分后，含水量增加，可引起潮解、结块、流动性降低，同时水分也是引起药物制剂发霉变质的重要条件。

2. 空气中氧的影响　制剂中药物的氧化分解，通常是在大气中氧的影响下缓慢进行的，称为自动氧化。氧化过程一般都比较复杂，有时在药物的氧化过程中，光化分解、水解等可同时发生。药物氧化的结果，不仅使含量降低，而且可能改变颜色或出现沉淀，甚至产生有害物质，严重影响制剂的质量。

生产上一般在溶液中和容器空间通入惰性气体，如二氧化碳或氮气，置换其中的氧。但二氧化碳溶解于水中可降低药液的 pH 值，并可使某些钙盐产生沉淀，应注意选择使用。

为了防止易氧化药物的自动氧化，在中药制剂中必须加入抗氧剂。一些抗氧剂本身为强还原剂，它首先被氧化而保护主药免遭氧化，在此过程中抗氧剂逐渐被消耗（如亚硫酸盐类）。另一些抗氧剂是链反应的阻化剂，能与游离基结合，中断链反应的进行，在此过程中其本身不被消耗。

对于固体制剂，为避免空气中氧的影响，也可以采用真空包装。

3. 温度的影响　一般来说，温度升高，反应速度加快。中药制剂在制备过程中往往需要加热溶解、灭菌等操作，此时应考虑对中药稳定性的影响，制订合理的生产工艺方案。特别是对易水解、氧化的药物，要控制其温度。

4. 光线的影响　中药制剂成分的某些化学变化，如氧化、水解、聚合等常可因光线照射而发生。药物对光是否敏感，主要与其分子的化学结构有关。具有酚类结构或具有不饱和双键的化合物等，在光照的影响下较易分解。很多药物如挥发油的自氧化反应可由光照而引发。所以对光敏感的药物制剂，制备过程中要避光操作，将药物制为 β-环糊精包合物或胶囊也是很好的避光方法，同时包装应采用棕色玻璃或在容器内衬垫黑纸避光贮存。

5. 金属离子影响　微量的金属离子对自氧化反应有显著的催化作用，制剂中的微量金属离子主要来自原料、辅料、溶剂、容器及操作过程中使用的工具、设备等。为避免金属离子的影响，应严格控制原辅料的质量，尽可能避免与金属器械的接触。同时可加入螯合剂，如依地酸盐或枸橼酸、酒石酸、磷酸、二巯乙基甘氨酸等附加剂。有时螯合剂与亚硫酸盐类抗氧剂联合应用，效果更佳。

6. 制剂工艺的影响　药物的不同剂型，具有不同的稳定性；同种药物即使制成相同的剂型，因制备工艺的差别变化也可以引起药物稳定性的变化。

中药制剂的制备过程包括提取、分离、浓缩、干燥和成型等阶段，多数需经水、醇和热的处理，各阶段都可能发生一些重要的物理、化学变化，导致制剂中的有效成分的降解和损失。如中药的挥发性成分在经煎煮、提取、浓缩、干燥等处理过程后易损失殆尽。中药制剂的稳定性，在制剂工艺过程中可受多种因素的影响，应引起足够的重视。

7. 包装材料的影响　药物贮藏于室温环境中，主要受热、光、水汽及空气（氧）的影响。包装设计就是要排除这些因素的干扰，同时也要考虑包装材料与药物制剂的相互作用，如塑料容器有透气性、透湿性、吸着性的弊端。因此，在包装设计产品试制过程中，要进行“装样试验”，对各种不同的包装材料进行认真的选择。

三、中药制剂稳定化的其他方法

1. 制备稳定的衍生物或前体药物　有效成分的化学结构是决定中药制剂稳定性的内因，不同的化学结构具有不同的稳定性。对不稳定的成分进行结构改造，如制成盐类、酯类、酰胺类或高熔点衍生物，可以提高制剂的稳定性。也可将有效成分制成前体药物，是提高其稳定性的一种方法。前体药物是将具有药理活性的母体药物，引入另一种载体基团（或与另一母体药物结合）形成一种新的化合物，这种化合物在体内经生物转化，释放出母体药物而呈现疗效。

2. 制成微囊或包合物　采用微囊化和β-环糊精包合技术，可防止药物因受环境中的氧气、湿气、光线的影响而降解，或因挥发性药物挥发而造成损失。例如阿魏油的β-环糊精包合物，经 40 ℃过氧化氢加速氧化和光加速试验表明，其稳定性优于阿魏油与β-环糊精的混合物。

3. 制成固体剂型　某些在水溶液中不稳定的药物，可考虑制成固体制剂。口服药物不稳定者可以制成片剂、胶囊剂或颗粒剂等固体剂型。但应注意固体化工艺过程中有效成分的稳定性，尽可能采用低温或快速的干燥方法。

4. 改进工艺条件　对于湿热不稳定的有效成分，在制剂生产上应尽量减少与湿热接触的时间，或采用不接触湿热的工艺条件。如在成型工艺过程中，一些对湿热不稳定的药物，可以采用直接压片或干法制粒。包衣也是解决片剂、丸剂等固体制剂稳定性的常规方法之一。

任务三　中药制剂稳定性的试验方法

中药制剂稳定性的试验方法的理论依据是化学动力学，在此将其与稳定性有关的一些内容加以简要介绍。

一、化学动力学简介

表示浓度与反应速度关系的方程式，称为化学反应的速度方程，也称动力学方程。用式（19－1）表示。

$$-\frac{dc}{dt}=kc^n \quad (19-1)$$

式中，$-dc/dt$ 为反应瞬时速度，k 为反应速度常数；c 为反应物的浓度；t 为反应时间；n 为反应级数，$n=0$ 为零级反应；$n=1$ 为一级反应；$n=2$ 为二级反应，依此类推。反应级数是用来阐明反应物浓度对反应速度影响的大小。

1. 零级反应　零级反应速度与反应物浓度无关，而受其他因素的影响，如反应物的溶解度，或某些光化反应中光的照度等。零级反应的速率方程为

$$-\frac{dc}{dt}=k_0 \quad (19-2)$$

积分得

$$c=c_0-k_0t \quad (19-3)$$

式中，c_0 为 $t=0$ 时反应物浓度（mol/L）；c 为 t 时反应物的浓度（mol/L）；k_0 为零级速率常数（mol/L·s）。c 与 t 呈线性关系，直线的斜率为 $-k_0$，截距为 c_0。

2. 一级反应　一级反应速率与反应物浓度的一次方成正比，其速率方程为

$$-\frac{dc}{dt}=kc \quad (19-4)$$

积分后得浓度与时间关系为

$$\lg c=-\frac{kt}{2.303}+\lg c_0 \quad (19-5)$$

式中，k 为一级速率常数（s^{-1}，min^{-1} 或 h^{-1}，d^{-1} 等）。以 $\lg c$ 与 t 作图呈直线，直线的斜率为 $-k/2.303$，截距为 $\lg c_0$。

通常将药物降解 50%所需的时间 $t_{1/2}$，称为药物反应半衰期，恒温时，一级反应的 $t_{1/2}$ 与反应物浓度无关，计算公式为

$$t_{1/2}=\frac{0.693}{k} \quad (19-6)$$

对于药物降解，常将药物在室温下降解 10%所需的时间 $t_{0.9}$ 作为有效期，恒温时 $t_{0.9}$ 也与反应物浓度无关，计算公式为

$$t_{0.9}=\frac{0.1054}{k} \quad (19-7)$$

反应速率与两种反应物浓度的乘积成正比的反应，称为二级反应。若其中一种反应物的浓度大大超过另一种反应物，或保持其中一种反应物浓度恒定不变的情况下，则此反应表现出一级反应的特征，故称为伪一级反应。例如酯的水解，在酸或碱的催化下，可按伪一级反应处理。

二、中药制剂稳定性的考察方法

中药制剂的稳定性考察，首先应查阅药材原料稳定性有关资料，特别了解温度、湿度、光线对药材稳定性的影响，并在处方筛选与工艺设计中，根据主药成分的性质与辅料性质，进行稳定性试验，试验方法通常有影响因素试验、加速试验和长期试验。中药制剂稳定性考核应该针对那些易于发生物理或化学变化而引起制剂临床有效性和安全性改变的成分。

（一）影响因素试验

影响因素试验（强化试验）是在比加速试验更激烈的条件下进行。其目的是考察制剂处方的合理性与生产工艺及包装条件。供试品用一批进行，将供试品如片剂、胶囊剂，除去外包装，置适宜的开口容器中（如称量瓶或培养皿），进行以下试验。

1. 高温试验　供试品开口置适宜的洁净容器中，60 ℃温度下放置 10 d，于第 5 d、10 d 取样，按稳定性重点考察项目进行检测。若供试品含量低于规定限度则在 40 ℃条件下同法进行试验。若 60 ℃无明显变化，不再进行 40 ℃试验。

2. 高湿度试验　供试品开口置恒湿密闭容器中，在 25 ℃于相对湿度 90%±5%条件下放置 10 d，于第 5 d、10 d 取样，按稳定性重点考察项目要求检测，同时准确称量试验前后供试品的重量，以考察供试品的吸湿潮解性能。若吸湿增重 5%以上，则在相对湿度 75%±5%条件下，同法试验。恒湿条件可在密闭容器如干燥器下部放置饱和盐溶液，根据不同相对湿度的要求，可以选择氯化钠饱和溶液（相对湿度 75%±1%、15.5～60 ℃），硝酸钾饱和溶液（相对湿度 92.5%，25 ℃）。

3. 强光照射试验　供试品开口放置在适宜的光照仪器内，于照度为 4 500 lx±500 lx 的条件下放置 10 d，于第 5 d、10 d 取样，按稳定性重点考察项目进行检测，特别要注意供试品的外观变化。光照设备建议采用“可调光照箱”，也可用光橱，在橱中安装数只日光灯以达到规定照度，并用照度计检测。由于日光灯可产生一定的热量可能会影响药物的稳定性，应在光橱的上方安装抽风机以便排风散热。

（二）加速试验

加速试验是在加速的条件下进行。其目的是通过加速药物的化学或物理变化，预测药物的稳定性，为新药申报临床研究与申报生产提供必要的资料。供试品要求 3 批，按市售包装，在温度 40 ℃±2 ℃，相对湿度 75%±5%的条件下放置 6 个月。所用设备应能控制温度±2 ℃，相对湿度±5%并能对真实温度与湿度进行监测。在试验期间每个月取样一次，按稳定性重点考查项目检测。在上述条件下，如 6 个月内供试品经检测不符合制订的质量标准，则应在中间条件即在温度 30 ℃±2 ℃，相对湿度 65%±5%的情况下，用 $NaNO_2$ 饱和溶液（25～40 ℃、相对湿度 61.5%～64%）进行加速试验，时间仍为 6 个月。溶液剂、混悬剂、乳剂、注射剂等含水性介质的制剂，可不要求相对湿度。

加速试验建议采用隔水式电热恒温培养箱（20～60 ℃），此种设备箱内各部分温度应该均匀，若附加接点温度计继电器装置，温度可控制±1 ℃，而且适合长期使用。

对温度特别敏感的药物制剂，预计只能在冰箱（4～8 ℃）内保存使用，此类药物制剂的加速试验，可在温度 25 ℃±2 ℃，相对湿度 60%±10%的条件下进行，时间为 6 个月。

乳剂、混悬剂、软膏剂、乳膏剂、糊剂、凝胶剂、眼膏剂、栓剂、气雾剂、泡腾片及泡腾颗粒宜直接采用温度 30 ℃±2℃、相对湿度 65%±5%的条件进行试验，其他要求与上述相同。

对于包装在半透性容器中的药物制剂，如塑料安瓿、眼用制剂容器等，则应在温度 40 ℃±2 ℃、相对湿度 25%±5%的条件下（可用 $CH_3COOK \cdot 1.5H_2O$ 饱和溶液）进行试验。

(三) 长期试验

长期试验是在接近药品的实际贮存条件下进行，其目的是为制定药物的有效期提供依据。供试品3批，市售包装，在温度25 ℃±2℃，相对湿度60%±10%的条件下放置12个月。或在温度30 ℃±2℃，相对湿度65%±5%的条件下放置12个月（这是从我国南方与北方气候差异的考虑而设置的）。每3个月取样一次，分别于0个月、3个月、6个月、9个月、12个月，按稳定性重点考察项目进行检测。12个月以后，仍需继续考察，分别于18个月、24个月、36个月取样进行检测。将结果与0月比较以确定药品的有效期。由于实测数据的分散性，一般按95%可信限进行统计分析，得出合理的有效期。如3批统计分析结果差别较小，则取其平均值为有效期限。若差别较大，则取其最短的为有效期。数据表明很稳定的药品，不作统计分析。

对温度特别敏感的药品，可在温度6 ℃±2 ℃的条件下放置12个月，按上述时间要求进行检测，12个月以后，仍需按规定继续考察，制定在低温贮存条件下的有效期。

对于包装在半透性容器中的药物制剂，则应在温度25 ℃±2 ℃，相对湿度40%±5%，或温度30 ℃±2 ℃、相对湿度35%±5%的条件下试验。

此外，有些中药制剂还应考察临用时配制和使用过程中的稳定性。

知识链接：稳定性试验基本要求

(1) 影响因素试验用一批制剂进行，加速试验与长期试验要求用三批供试品进行。

(2) 供试品应是放大试验的产品，其处方与工艺应与大生产一致。中药制剂如片剂、胶囊剂每批放大的试验规模至少应为10 000片（粒），特殊品种、特殊剂型所需数量，根据情况另定。

(3) 供试品的质量标准应与临床前研究及临床试验和规模生产所使用的供试品质量标准一致。

(4) 加速试验与长期试验所用供试品的包装应与上市产品一致。

(5) 研究药物稳定性，要采用专属性强、准确、精密、灵敏的药物分析方法与有关物质（含降解产物及其他变化所生成的产物）的检查方法。并对方法进行验证，以保证药物稳定性试验结果的可靠性。应重视降解产物的检查。

(6) 由于放大试验比规模生产的数量要小，故申报者应承诺在获得批准后，从放大试验转入规模生产时，对最初通过生产验证的三批规模生产的产品仍进行加速试验与长期稳定性试验。

三、中药固体制剂稳定性试验的特殊要求和方法

(一) 中药固体制剂稳定性试验的特殊要求

前述试验方法，一般也适用于固体制剂，但它存在一些与溶液不同的特点。固体剂型的主要特点有：①系统不均匀性。如片剂、胶囊，这一片与另一片含量就不一定完全相同，因而分析结果难以重现；②这些剂型又是多相系统，常包括气相（空气和水汽）、液相（吸附的水分）和固相，当进行实验时，这些相的组成和状态能够发生变化。特别是水分的存在，对实验造成很大的困难，因水分对稳定性影响很大。以上这些特点说明了固体药物制剂稳定性的研究是一件十分复杂的工作。

(二)中药固体制剂稳定性试验方法

1. 高温试验　供试品开口置适宜的洁净容器中,60 ℃温度下放置10 d,于第5 d、10 d取样,按稳定性重点考察项目进行检测,同时准确称量试验前后供试品的重量,以考察供试品风化失重的情况。若供试品有明显变化(如含量下降5%)则在40 ℃条件下同法进行试验。若60 ℃无明显变化,不再进行40 ℃试验。

2. 高湿度试验　供试品开口置恒湿密闭容器中,在25 ℃分别于相对湿度90%±5%条件下放置10 d,于第5 d、10 d取样,按稳定性重点考察项目要求检测,同时准确称量试验前后供试品的重量,以考察供试品的吸湿潮解性能。若吸湿增重5%以上,则在相对湿度75%±5%条件下,同法进行试验;若吸湿增重5%以下且其他条件符合要求,则不再进行此项试验。恒湿条件可在密闭容器如干燥器下部放置饱和盐溶液,根据不同相对湿度的要求,可以选择NaCl饱和溶液(相对湿度75%±1%,15.5~60 ℃)或KNO_3饱和溶液(相对湿度92.5%,25 ℃)。

3. 强光照射试验　供试品开口放置在光橱或其他适宜的光照仪器内,于照度为5 000 lx±500 lx的条件下放置10 d,于第5 d、10 d取样,按稳定性重点考察项目进行检测,特别要注意供试品的外观变化。有条件时还应采用紫外光照射。

四、中药及制剂稳定性考察项目

中药制剂除必须考察性状、鉴别、含量等指标外,还应根据不同剂型及具体品种提出考察项目,表19-1列出了中药及中药制剂稳定性重点考察项目。

表19-1　中药及中药制剂稳定性重点考察项目

剂型	稳定性重点考核项目	正常室温考核时间
1. 药材	性状、鉴别、浸出物、含量测定、霉变、虫蛀	2年
2. 注射剂	性状、鉴别、可见异物、pH值、无菌、热原、溶血、刺激性、含量测定	1年半
3. 合剂(含口服液)	性状、鉴别、澄明度、相对密度、pH值、含量测定、微生物限度检查	1年半
4. 糖浆剂	性状、鉴别、相对密度、pH值、含量测定、微生物限度检查	1年半
5. 酒剂、酊剂	性状、鉴别、乙醇量、总固体、含量测定、微生物限度检查	1年半
6. 丸剂	性状、鉴别、溶散时限、水分、含量测定、微生物限度检查	1年半
7. 散剂	性状、鉴别、均匀度、水分、粉末细度、含量测定、微生物限度检查	1年半
8. 煎膏剂(膏滋)	性状(返砂、分层)、鉴别、相对密度、溶化性检查、pH值、含量测定、微生物限度检查	1年半
9. 胶囊、滴丸剂(含胶丸)	性状、鉴别、水分(胶丸不考核)、溶散时限、含量测定、微生物限度检查	1年半

续表

剂型	稳定性重点考核项目	正常室温考核时间
10. 片剂	性状、鉴别、硬度、崩解时限、含量测定、微生物限度检查	2年
11. 流浸膏	性状、鉴别、pH值、乙醇量、总固体、含量测定、微生物限度检查	1年半
12. 浸膏	性状、鉴别、含量测定、微生物限度检查	1年半
13. 乳剂	性状（乳析、破乳、分散相粒度）、鉴别、含量测定、微生物限度检查	1年
14. 颗粒剂	性状（吸潮、软化）、鉴别、水分、粒度检查、含量测定、微生物限度检查	1年
15. 混悬剂	性状（微粒大小、沉降速度、沉降容积比）、鉴别、含量测定、微生物限度检查	1年
16. 软膏剂	性状（酸败、异臭、变色、分层、涂展性）、鉴别、含量测定、微生物限度检查、皮肤刺激性试验	1年半
17. 膏药	性状、鉴别、软化点、含量测定、皮肤刺激性试验	1年
18. 橡胶膏剂	性状、鉴别、拉力、含膏量、皮肤刺激性试验、耐寒及耐热性试验	1年
19. 胶剂	性状、水分、鉴别、含量测定、微生物限度检查	2年
20. 栓剂（锭剂）	性状、鉴别、融变时限、pH值、含量测定、微生物限度检查	1年半
21. 气雾剂	性状（沉淀物、分层）、鉴别、喷射效能、异臭、刺激性、含量测定、微生物限度检查	1年
22. 膜剂	性状、融溶时间、刺激性、pH值、含量测定、微生物限度检查	1年

注：无菌、微生物限度检查和安全性试验一般可于0月、3月和考察终止时进行3次。

思考题

1. 研究中药制剂稳定性的意义是什么？
2. 影响中药制剂稳定性的因素有哪些？
3. 中药制剂的稳定性考察方法通常有哪些？

（陈秀瑷）

项目二十　生物药剂学与中药制剂的有效性

教学目标

1. 能力目标：

能分析影响中药制剂有效性的因素，并能采取相应的改善措施。

2. 知识目标：

能掌握生物药剂学与药动学的含义、研究内容；熟悉药物在体内的转运过程、生物利用度的含义及主要参数；了解生物利用度的研究方法。

任务一　生物药剂学概述

一、生物药剂学的含义与研究内容

（一）生物药剂学的含义

生物药剂学是研究药物及其制剂在体内的吸收、分布、代谢、排泄等过程，阐明药物的剂型因素、生物机体因素与药效之间关系的一门科学。通过这些研究为科学制药、正确评价药物质量和指导临床合理用药提供科学依据。

（二）生物药剂学的研究内容

生物药剂学主要研究实验证明有效的药物，制成一定剂型给药后，在体内的吸收、分布、代谢、排泄等情况，以及这些过程与药效之间的关系。具体有以下几方面：

1. 剂型因素与药效的关系　研究药物的理化性质、制剂处方组成、制备工艺过程、剂型和给药方法等与药效的关系。

2. 生物因素与药效的关系　研究机体的生物因素，如年龄、性别、生物种族、遗传、生理、病理条件与药效的关系。

3. 体内过程机制与药效的关系　运用药动学的原理与方法研究药物在体内的吸收、分布、代谢及排泄的规律，得出药物的生物利用度参数，为制备最佳剂型、临床给药方案的设计和评价药物的内在质量提供参考依据。

二、药动学的含义和研究内容

（一）药动学的含义

药动学是应用动力学原理和数学模型，定量地描述药物通过各种途径进入体内的吸收、分布、代谢和排泄，即关于药物体内过程的量时变化动态规律的一门科学，又称药代动力学、药物代谢动力学等。

（二）药动学研究内容

1. 建立药物动力学模型　选用合适的数学方法，处理实验数据，找出药物量的时间函数，测算动力学参数。

2. 研究制剂的生物利用度　用于定量解释和比较制剂的内在质量。

3. 应用药物动力学参数设计给药方案　确定用药剂量、用药时间及个体化用药方案等，以求最佳治疗效果，为临床药学工作提供科学依据。

4. 研究药物体外动力学特征与体内动力学特征的关系　寻找便捷的体外测定方法，以便合理地反映药物制剂的体内特征。

5. 指导与评估药物制剂的设计与生产　为改进药物剂型和研究新药提供理论依据。

6. 探讨药物化学结构与药物动力学特征之间的关系　指导药物化学结构改造，定向寻找高效低毒的新药。

任务二　药物的体内转运过程

一、药物的吸收

药物的吸收是指药物从给药部位进入体循环的过程。吸收发生在口腔、胃、小肠、大肠、直肠、肺泡、皮肤、鼻黏膜及角膜等部位的上皮细胞膜中，药物通过上皮细胞后进入血液，随体循环系统分布到各组织器官而发挥疗效。所以，吸收是产生药效的重要前提。

（一）口服药物的吸收

口服药物在胃、小肠和大肠 3 个部位产生吸收。

1. 胃的吸收　口服药物在胃内主要是崩解、分散和溶解。胃黏膜表面缺乏绒毛，吸收面积有限，只对弱酸性药物吸收较好，对多数药物吸收较差。

2. 小肠的吸收　小肠由十二指肠、空肠和回肠组成，全长 2～3 m。小肠是药物的主要吸收部位，小肠黏膜的表面积约为 200 m^2，小肠液的 pH 值为 5～7，对弱碱性药物吸收较好。

3. 大肠的吸收　大肠由盲肠、结肠和直肠组成，全长约 1.7 m。大肠黏膜有皱褶而没有绒毛。有效吸收面积比小肠小得多，对药物的吸收能力也较小肠差得多。大肠主要吸收功能是吸收水分和无机盐。结肠和直肠是定位给药部位。物质通过结肠的速度较慢，结肠中分泌液量较少，因而药物在此处释放后可得较好的浓度梯度，有利于药物的吸收。

（二）非口服给药的吸收

1. 注射给药　注射给药除局部麻醉和关节腔内注射是产生局部作用外，一般均产生

全身作用。静脉注射药物直接进入血液循环，无吸收过程，其他的注射部位多有丰富的血液与淋巴循环，吸收较快，吸收后直接进入体循环，但是腹腔注射药物的吸收需经门静脉进入肝脏而产生首过效应。

2. 口腔黏膜给药　口腔黏膜下有大量的毛细血管汇总至颈内静脉，直接进入心脏，不产生首过作用。

此外，尚有肺部、眼部、鼻腔黏膜、阴道黏膜及经皮给药的吸收。

二、药物的分布

药物的分布是指药物从给药部位吸收进入血液后，由循环系统运送至体内各组织器官的过程。不同的药物在体内有不同的分布特性，不同的药物主要分布在不同组织器官中，如有的药物主要分布于肝、肾，有的药物主要分布于脑、皮肤和肌肉组织等。

三、药物的代谢

药物的代谢是指药物被机体吸收后，在体内各种酶和体液环境作用下，发生一系列化学反应，引起药物化学结构上的改变产生代谢产物的过程，也称为生物转化。药物代谢的主要器官是肝脏，也可在其他组织器官代谢；药物经代谢酶的催化而发生化学变化后产生的代谢产物大多数失去活性，也是一种解毒过程；而有的则比母体药物的药理效应更强。能大量吸收进入体内的药物多是极性小的脂溶性药物，在排泄过程中易被再吸收，不易消除，体内药物在肝脏经过生物转化失去药理活性并转化为极性大的水溶性代谢物才能排出体外。

四、药物的排泄

药物的排泄是指药物经机体吸收、分布及代谢等最终排出体外的过程。排泄是药物从体内消除的一种形式。药物的排泄与药效、药效维持时间及不良反应有着密切的关系。不同的药物排泄途径和速度不同。但多数药物都是通过肾由尿排出；有的药物可以部分地通过胆汁分泌进入肠道，最终随粪便排出；有的药物及其代谢产物还可以通过汗腺、唾液腺、乳腺等排泄；挥发性药物可通过呼吸系统排出体外。药物的排泄方式和途径较多，但以肾排泄和胆汁排泄为主。

任务三　中药制剂的有效性

一、影响中药制剂生物有效性的因素

药物制剂的疗效不仅与药物的化学结构和剂量有关，同时药物的剂型因素和机体的生物因素对药物疗效的发挥也起着重要作用。因此，影响制剂有效性的因素有以下几方面。

（一）药物的物理化学因素

1. 药物的解离度与脂溶性　药物透过生物膜的转运速度通常与药物的脂溶性有关。脂溶性大的药物易透过生物膜，且未解离的分子型药物比离子型药物易于透过生物膜。非

解离型药物的脂溶性对吸收至关重要。有些药物口服，即使有大量的非解离型存在，吸收仍然不理想，原因是药物分子的脂溶性差。

2. 药物的溶出速度与溶解度　多数情况下，药物须以单个分子（或离子）状态与生物膜接触，方能被吸收进入体循环。药物的吸收通常是从溶液中开始的。因此对固体制剂或呈混悬形式的固体药物来说，其吸收过程往往受到药物溶出速度的限制，即溶出是吸收的限制过程。在这种情况下，溶出速度能直接影响药物起效的时间、药效强度和持续时间。一般认为，药物的溶出度小于 0.1～1 mg/mL 时，吸收易受到溶出速度限制。

3. 药物粒径　药物的溶出速度随着药物溶出面积增加而增加。故难溶性药物粒径的大小是影响溶出和吸收的重要因素。采用微粉化或固体分散技术减小难溶性药物粒径，可加速药物的吸收，有效地提高其生物利用度。

4. 药物晶型　化学结构相同的药物，可因结晶条件不同而得到晶格排列不同的晶型。一般稳定型的结晶熔点高、溶解度小、溶出缓慢；不稳定型者与此相反，但易转化为稳定型；亚稳定型介于二者之间，熔点较低，具有较高的溶解度和溶出速度，也可以转变为稳定型，但速度较慢。晶型不同能造成药物吸收速度差异，进而影响药物的生物利用度。

（二）药物的剂型因素

药物的剂型因素广义上讲，包括与剂型有关的各种因素，狭义来讲有药物制剂的剂型、制剂处方、制备工艺技术。

1. 药物剂型与给药途径　不同给药途径药物的吸收速度不同，由快到慢的顺序通常为：静脉注射＞吸入＞肌内注射＞皮下注射＞直肠或舌下＞口服＞皮肤；不同剂型中释放速度也有不同，注射剂中药物释放的速度：水溶液＞水混悬液＞油溶液＞O/W 乳液＞W/O 乳液＞油混悬液；口服剂型中药物的吸收速度：溶液剂＞混悬剂、乳剂＞散剂＞胶囊剂＞片剂＞丸剂。

2. 辅料　辅料（赋形剂和附加剂）不仅可以改变药物及制剂的理化性质，而且可以直接影响药物的释放和吸收进入机体的速度和数量。如络合物的形成、吸附作用的产生、药物表面性质的改变、溶出速度的变化、黏度的改变等，有的能加速或延缓药物的释放和吸收。

3. 制剂工艺　将中药的难溶性有效成分制成固体分散体，再制成适宜的剂型，可增加其溶出速度，有效地提高生物利用度。采用包合技术将难溶性药物制成 β-环糊精包合物也是提高难溶性药物生物利用度的有效方法。

（三）机体的生物因素

1. 肝脏首过效应　在药物进入体循环前，因肝脏摄取而代谢或经胆汁排泄使进入体循环的原型药物量减少的现象为肝脏首过效应，肝脏首过效应是影响药物体内过程，引起疗效降低的一个重要原因。为避免首过效应，可采用静脉、皮下、肌内、舌下、直肠下部给药或经皮给药。这些给药途径，药物吸收不经过肝脏，直接进入体循环，可减少首过效应的损失。如硝酸甘油舌下给药或经皮给药制剂就是典型的例子。

2. 用药部位的生理状态　临床上口服用药的方式最为多见。口服给药经历的吸收过程最为复杂，除首过效应外，给药部位的生理状态如胃肠道 pH 值、胃排空速率与时间、小肠运动等对药物吸收发挥疗效均有影响。

此外，种属、种族、性别、年龄、饮食及病理状态等均能引起药物疗效的差异。

(四) 药物相互作用

药物相互作用是在药物治疗过程中，所用药物与药物，或药物与药物代谢产物、内源性物质、食物以及诊断剂之间相互影响，导致体内过程变化，从而引起疗效的变化。

二、生物利用度的含义和主要特征参数

生物利用度是指剂型中的药物被吸收进入血液循环的速度与程度，也是衡量制剂疗效差异的主要指标。

1. 生物利用度（EBA） 是指与标准参比制剂比较，试验制剂中被吸收药物总量的相对比值，即药物进入血液循环的多少，可通过血药浓度-时间曲线下的面积表示。试验制剂与参比制剂血药浓度-时间曲线下面积的比率称为相对生物利用度；当参比制剂是静脉注射剂时，则得到的比率称为绝对生物利用度。

$$相对生物利用度\ F=\frac{AUC_T}{AUC_R}\times 100\%$$

$$绝对生物利用度\ F=\frac{AUC_T}{AUC_{iv}}\times 100\%$$

上述两式中，脚注 T 与 R 分别代表试验制剂与参比制剂，iv 代表静脉注射剂。

2. 生物利用速度（*RBA*） 系指与标准制剂比较，试验制剂中药物被吸收速度的相对比值，即药物进入体循环的快慢。生物利用度研究中，常用血药浓度达峰时间比较制剂吸收的快慢。

3. 生物利用度的主要特征参数 在描述血药浓度-时间曲线时，有 3 项参数对评价制剂生物利用度具有重要意义。

(1) 峰浓度（c_{max}）：是指血管外给药后，体内所能达到的最高血药浓度，又称峰值。峰浓度是与治疗效果和毒性水平有关的参数。

(2) 达峰时间（t_{max}）：是指血药浓度达到峰值的时间。达峰时间是反映药物起效速度的参数。

(3) 血药浓度-时间曲线下面积（*AUC*）：血药浓度-时间曲线下面积与药物吸收总量成正比，是代表药物吸收程度的参数。

知识链接：生物利用度与临床疗效的关系

药物的疗效不仅与药物吸收的程度有关，而且也与药物的吸收速度有关。如果一种药物的吸收速度太慢，在体内不能产生足够高的治疗浓度，即使药物全部被吸收，也达不到治疗效果。图 20－1 中，3 种制剂 A、B、C，具有相同的 *AUC*，但制剂 A 吸收快，达峰时间短，峰浓度大，已超过最小中毒浓度，因此在临床上可能会出现中毒反应。制剂 B 达峰比制剂 A 稍慢，血药浓度有较长时间落在最

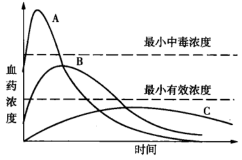


图 20－1 血药浓度与疗效的关系

小中毒浓度与最小有效浓度之间，可得到较好疗效。制剂C的血药浓度一直在最小有效浓度以下，在临床上可能无效。

三、生物利用度的研究方法

药物制剂的生物利用度研究通常采用的方法有血药浓度法和尿药浓度法。在测定血药浓度或尿药浓度有困难时，可采用药理效应法。在某些情况下生物利用度也可采用血或尿中药物代谢物数据或同位素标记药物总放射性强度来估算。

1. 血药浓度法　这种方法是生物利用度研究最常用的方法。受试者分别给予试验制剂和参比制剂后，测定血药浓度，根据药物动力学参数测算生物利用度。在无法测定血中原形药物时则可以通过测定血中代谢物浓度进行生物利用度研究。

2. 尿药浓度法　如果吸收进入体内的药物大部分经尿排泄，而且药物在尿中的累积排泄量与药物吸收总量的比值保持不变，则可用药物在尿中的排泄数据测算生物利用度。

3. 药理效应法　在某些情况下，由于分析方法精密度不够、重现性差或其他原因无法测定血液和尿液中药物或药物代谢物浓度时，可选用适宜的药理效应作为测定指标，估算药物的生物利用度。

4. 同位素标记法　如果缺乏专属性的药物定量方法，可以对实验动物给予同位素标记药物后，通过测定血浆或尿中的总放射性数据来估算药物的生物利用度。这种方法与其他非专属性方法一样，不能区分药物和代谢物，不能反映出吸收过程中在肠道或肝内的首过代谢，检测的是原形药物和代谢药物的总量，因而生物利用度的估算值将偏高。

思考题

1. 名词解释：生物药剂学、药动学、生物利用度。
2. 简述影响中药制剂生物有效性的因素。
3. 药物在体内转运的过程有哪些？

（徐正锋）

第四篇

中药制剂知识拓展篇

实　训

实训项目一　学习查阅《中国药典》

一、技能目标

1. 掌握《中国药典》的性质、作用、构成。
2. 熟悉《中国药典》的使用方法。
3. 能够熟练在《中国药典》中查找所需要的内容。

二、材料与仪器

《中国药典》(2010 年版) 一部、二部、三部。

三、实训内容

《中国药典》(2010 年版) 分为一部、二部、三部，一部收载药材及饮片、植物油脂和提取物、成方制剂和单味制剂等；二部收载化学药品、抗生素、生化药品、放射性药品及药用辅料等；三部收载生物制品。三部结构相同，都由凡例、品名目次、正文品种、附录、索引几部分组成。

1. 凡例　是解释和正确地使用《中国药典》进行质量检定必须了解和遵循的法则。它对正文品种、附录及质量检查有关的共性问题加以规定，避免在全书中重复说明。凡例中规定了计量单位、对照品与标准品、检验方法中有关限度以及精确度，药筛、粉末的分等标准等内容，这些规定具有法定的约束力。

2. 品名目次　分两部分，第一部分是药品，按笔画顺序排列；第二部分是药用辅料。

3. 正文品种　是收载药品及其制剂的质量标准，主要包括：名称、性状、物理常数、鉴别、检查、含量测定、类别和贮藏等。

4. 附录　包括制剂通则、通用检测方法和指导原则等内容。一部收载 112 个，二部收载 152 个，三部收载 149 个。

5. 索引　分为汉语拼音索引和英文名称索引，这两个索引与药典正文前的“品名目次”相配合，可快速查询有关药物品种。

按照下表所列各项要求，查阅《中国药典》，记录查阅结果并写出所在页数。

顺序	查阅项目	药典页数 部页	查阅结果
1	硝酸甘油片贮藏法		
2	颠茄酊的乙醇含量		
3	滑石粉的用法与用量		
4	甘油的相对密度		
5	"密闭"的含义		
6	"细粉"的含义		
7	"微溶"的含义		
8	党参的性状		
9	煎膏剂的含义		
10	0.1 mol/L 硝酸银滴定液的配制		
11	糖浆剂含蔗糖量		
12	碘化铋钾试液配制		
13	水浴温度		
14	乙醇量测定法		
15	葡萄糖的分子结构式		
16	大蜜丸的水分含量		
17	稀盐酸的浓度		
18	乙型脑炎减毒活疫苗的生产用细胞		
19	满山红油折光率		
20	钠盐的鉴别试验		
21	硫酸阿托品注射液的 pH 值		
22	片剂包肠溶衣的目的		
23	咖啡因的干燥失重		
24	盐酸麻黄碱的性状		
25	石蕊指示液的变色范围		
26	盐酸氯丙嗪的熔点		
27	片剂的重量差异范围		
28	右旋糖酐 40 的比旋度		
29	黄芩提取物炽灼残渣限度		
30	维生素 C 片的规格		
31	抗炭疽血清的外观		
32	氯霉素滴眼液渗透压摩尔浓度		
33	泡腾片、舌下片的崩解时限		
34	HBsAg、HIV 的中文注释		
35	HPLC 的常用检测器		

续表

顺序	查阅项目	药典页数 部页	查阅结果
36	黄连的总灰分限度		
37	双黄连口服液的处方组成		
38	六味地黄丸的规格		
39	抗蝮蛇毒血清的保存		
40	碳酸钙咀嚼片的标示量		
41	阿司匹林片游离水杨酸限度		

四、实训结果与结论

写出要求在《中国药典》中查找的主要内容。通过查找表格中的内容，学会查阅《中国药典》。

五、实训过程中问题

通过查阅《中国药典》，讨论《中国药典》2010年版的特点，尤其是中药制剂的质量标准与旧版药典中的质量标准的异同点。

（张　媛）

实训项目二　流浸膏剂的制备与质量检查

一、技能目标

1. 掌握流浸膏剂的制备方法及其工艺流程。
2. 熟悉流浸膏剂的质量检查。
3. 了解含醇量的测定方法。

二、材料与仪器

植物万能粉碎机、蒸馏装置、渗漉装置、24目筛、大黄、纯化水、乙醇、纱布、脱脂棉、烧杯、量筒等。

三、实训内容

（一）大黄流浸膏的制备

【处方】 大黄（最粗粉）60 g、60％乙醇适量，共制成60 mL。

【制法】 取大黄，按渗漉法，用60％乙醇作溶媒，浸渍24 h后，以每分钟1～3 mL的速度缓缓渗漉，先收集药材量85％渗漉液另器保存；继续渗漉，至滤液色淡为止（待有效成分完全漉出），将续滤液在70 ℃以下减压蒸馏，回收乙醇并浓缩至糖浆状，与初滤

液合并，添加适量溶媒使成 60 mL，静置数日，过滤，即得。

【操作要点】

(1) 单渗漉法的工艺流程为：药材粉碎──→润湿──→装筒──→排气──→浸渍──→渗漉──→浓缩──→调整含量。

(2) 药材粉碎度应适宜，过细易堵塞，过粗浸出效果差、溶剂消耗量大，一般用药材的粗粉为宜，药粉装渗漉筒前应先用浸提溶剂润湿，使其充分膨胀，以免在筒内膨胀，造成渗漉障碍。药粉装筒时应均匀、松紧适宜。药粉装量一般不超过渗漉筒容积的 2/3。添加溶剂时应先打开浸液出口以利排气，避免粉柱冲动而影响浸出效果。渗漉前应浸渍24～48 h，使溶剂充分渗透扩散，提高浸出效率。渗漉的速度应适当，既要使成分充分浸出，又不至于影响浸出效率。

(二) 质量检查

1. 外观　本品为棕色的液体；味苦而涩。

2. 鉴别　取本品 1 mL，加 1%NaoH 溶液 10 mL，煮沸，放冷，滤过。取滤液 2 mL，加稀盐酸数滴使呈酸性，加乙醚 10 mL，振摇，乙醚层显黄色，分取乙醚液，加氨试液 5 mL 振摇，乙醚层仍显黄色，氨液层显持久的樱红色。

3. 乙醇量　流浸膏剂一般应检查乙醇量，检查方法照《中国药典》(2010 年版) 一部乙醇量测定法 (附录Ⅸ M) 测定，应符合各品种项下的规定。

4. 装量　照《中国药典》(2010 年版) 一部最低装量检查法 (附录Ⅻ C) 检查，应符合规定。

四、实训结果与结论

项目	结果
外观	
鉴别	
装量	
乙醇量	
结论	

五、实训过程中问题

项目	出现问题的原因分析与采取的处理措施
流浸膏剂制备方法	
收集 85%药材量的初渗漉液另器保放的目的	
渗漉操作	
蒸馏操作	
蒸发浓缩操作	
调整浓度	
质量检查	

(刘英波)

实训项目三　药酒、酊剂的制备与质量检查

一、技能目标

1. 掌握浸渍法、渗漉法制备药酒、酊剂的方法及其制备工艺过程。
2. 熟悉含醇量的测定方法和质量检查。
3. 能够正确使用质量检查中的设备。
4. 学会分析药酒、酊剂制备中常见问题产生的原因及解决办法。

二、材料与仪器

植物万能粉碎机、压榨装置、渗漉装置、24 目筛、玻璃漏斗、广口瓶、橙皮、当归、牛膝、黄芪（蜜炙）、防风、纯化水、乙醇、纱布、蔗糖、滤纸、枸橼酸、滑石粉、白酒、黄酒等。

三、实训内容

（一）三两半药酒的制备

【处方】 当归 50 g、牛膝 50 g、黄芪（蜜炙）50 g、防风 2.5 g。

【制法】 以上 4 味，粉碎成粗粉，照流浸膏剂项下的渗漉法，用白酒 1 200 mL 与黄酒 4 000 mL 的混合液作溶媒，浸渍 48 h 后，缓缓渗漉，在滤液中加入蔗糖 420 g 搅拌溶解后，静置，滤过，即得。

【操作要点】

（1）原辅料的选择如药材的处理、酒的品质、矫味剂与着色剂的质量等均应符合国家相关的标准。

（2）酒剂浸出方法有冷浸法、温浸法、渗漉法或其他适宜方法，可参照各工艺流程及关键操作。

（3）各方法制得的浸出液静置，待杂质充分沉淀后取上清液，滤过。需加矫味剂或着色剂的酒剂应在浸出完毕后加入，搅匀，密闭静置，澄清，滤过。

（二）橙皮酊的制备

【处方】 橙皮（最粗粉）100 g、60%乙醇适量加至 1 000 mL。

【制法】 取处方量 1/10 的橙皮，置广口瓶中，加 60%乙醇约 110 mL，密盖，常温暗处浸渍，时时振摇、3～5 d 后倾取上层清液，用纱布滤过、压榨残渣，压出液与滤液合并，静置 24 h，滤过，加 60%乙醇至 100 mL，即得。

本品含乙醇量应为 50%～58%。

【操作要点】

（1）原辅料的选择如药材的处理、乙醇的质量等均应符合国家相关的标准。

（2）制备酊剂可采用浸渍法、渗漉法、溶解法和稀释法，可参见各工艺流程及关键操作。

（3）制得的酊剂应置遮光容器内密封，置阴凉处贮存。

（三）质量检查

1. 外观　酒剂、酊剂应澄清，酒剂在贮存期间允许有少量摇之易散的沉淀。

2. 乙醇量　照《中国药典》（2010 年版）一部（附录Ⅸ M）乙醇量测定法测定，应符合该品种项下的规定。

3. 总固体　酒剂一般应做总固体检查，并应符合各品种项下的有关规定。

4. 装量　按照《中国药典》（2010 年版）一部（附录Ⅻ C）最低装量检查法检查，应符合规定。

四、实训结果与结论

项目	结果
外观	
乙醇量	
总固体	
装量	
结论	

五、实训过程中问题

项目	出现问题的原因分析与采取的处理措施
酒剂与酊剂浸渍的异同	
产生沉淀	

（刘英波）

实训项目四　糖浆剂的制备与质量检查

一、技能目标

1. 掌握糖浆剂的制备工艺过程及配制方法。
2. 熟悉糖浆剂的质量要求及其检测方法。
3. 能够规范使用过滤装置等设备。
4. 学会分析糖浆剂制备中常见问题产生的原因及解决办法。

二、材料与仪器

蒸馏装置、乳钵、玻璃漏斗、布氏漏斗、抽滤瓶、真空泵、贮液瓶、酸度计、纯化水、橙皮酊、脱脂棉、蔗糖、滤纸、枸橼酸、滑石粉等。

三、实训内容

（一）橙皮糖浆的制备

【处方】 橙皮酊 12.5 mL、蔗糖 205 g、枸橼酸 1.25 g。

【制法】 取橙皮酊、枸橼酸与滑石粉 4 g，置研钵内，缓缓加纯化水 100 mL，研匀后，反复滤过，至滤液澄清为止。将研钵与滤纸用纯化水洗净，洗液与滤液合并，约达 120 mL，加蔗糖于滤液中，搅拌溶解后（不能加热）用脱脂棉滤过，自滤器上添加纯化水适量，使成为 250 mL，摇匀，分装即得。

【操作要点】

（1）配制糖浆的方法有热溶法、冷溶法、混合法。热溶法适用于成分耐热糖浆剂的配制，蔗糖溶解速度快，但应避免长时间加热，以免转化糖增加，糖浆色泽加深、易发酵。

（2）冷溶法适用于热敏性或挥发性成分糖浆剂的配制，但所需时间长，应在密闭容器中溶解，以免污染。

（3）混合法配制糖浆剂，若单糖浆与含乙醇的制剂（如酊剂、流浸膏）混合时发生混浊而不易澄清时，可加甘油助溶或加入滑石粉等助滤剂助滤。

（4）糖浆剂的配制应在避菌环境中进行，各种器具应进行洁净或灭菌处理，并及时灌装。

（5）应选用无色、无异臭的药用白砂糖，不能用食用糖，因其中含有蛋白质、黏液质等杂质。

（二）质量检查

1. 外观　本品为浅褐色的黏稠液体，味甜，气香。

2. 相对密度　取洁净、干燥并精密称定重量的比重瓶，装满供试品（温度应低于 20 ℃）后，插入中心有毛细孔的瓶塞，用滤纸将从塞孔溢出的液体擦干，置 20 ℃恒温水浴中，放置若干分钟，随着供试液温度的上升，过多的液体将不断从塞孔溢出，随时用滤纸将瓶塞顶端擦干，待液体不再由塞孔溢出，迅速将此比重瓶自水浴中取出，再用滤纸将比重瓶的外面擦净，精密称定，减去比重瓶的重量，求得供试品的重量。将供试品倾去，洗净比重瓶，装满新沸过的冷水，照上法测得同一温度时水的重量，按公式（供试品的相对密度=供试品重量/水重量）计算相对密度，应不低于 1.15。

3. pH 值　应为 4.0～6.0。

4. 微生物限度　依照《中国药典》（2010 年版）一部微生物限度检查法检查，应符合规定。

四、实训结果与结论

项目	结果
外观	
相对密度	
pH 值	
装量	
微生物限度	
结论	

五、实训过程中问题

项目	出现问题的原因分析与采取的处理措施
产生沉淀	
霉变发酵	
配制过程	
质量检查	

（刘英波）

实训项目五　液体制剂的制备与质量检查

一、技能目标

1. 掌握液体制剂的制备及操作要点。
2. 熟悉制备液体药剂常用的称量、量取等器具的正确使用方法。
3. 了解增加药物溶解度的方法、乳剂的鉴别等。

二、材料与仪器

普通天平、电子天平、乳钵、量筒、烧杯、玻璃漏斗、试剂瓶、磨塞小口玻璃瓶、玻璃棒、50 mL 具塞量筒、碘、碘化钾、薄荷油、滑石粉、炉甘石、氧化锌、甘油、羧甲基纤维素钠、液状石蜡、阿拉伯胶、氢氧化钙溶液、植物油、苏丹红、亚甲蓝、纯化水等。

三、实训内容

（一）真溶液型液体制剂的制备

1. 复方碘溶液制备

【处方】 碘 5 g、碘化钾 10 g，纯化水加至 100 mL。

【制法】 取碘化钾置烧杯中，加纯化水约 5 mL，搅拌溶解后，加入碘搅拌溶解，再加适量的纯化水使成 100 mL，搅匀，即得。

【操作要点】

(1) 先将碘化钾加入少量的纯化水制成近饱和溶液，然后加入碘溶解。因为碘化钾浓度高，易与碘结合，使碘溶解较快。否则，碘不能全溶。

(2) 碘系氧化剂，称取时应用干燥玻璃表面皿、烧杯或蜡纸衬垫，不能用普通称量纸衬垫，更不应直接置于天平托盘上称重，以防腐蚀天平。常温下碘能升华成蒸气挥散，故不宜久置于空气中。

(3) 本溶液一般可不过滤，若过滤时，宜用垂熔玻璃滤器。

【质量检查】 外观：为棕红色澄明溶液，具有碘特臭。

2. 薄荷水制备

【处方】 薄荷油 2 mL、滑石粉 15 g，纯化水加至 1 000 mL。

【制法】 称取精制滑石粉 15 g，置干燥乳钵中，将薄荷油加到滑石粉上，充分研匀。量取纯化水 950 mL，分次加到乳钵中，先加少量，研匀后再逐渐加入其余的纯化水，每次都要研匀，剩少量纯化水。将上述混合液移至 1 000 mL 具塞玻璃瓶中，余下的纯化水，将乳钵中的滑石粉洗入玻璃瓶中，盖塞用力振摇 10 min，用润湿过的滤纸反复滤过，直至滤液澄明。再自滤器上加纯化水至刻度，摇匀，即得。

【操作要点】 因挥发油和挥发性物质在水中的溶解度很小（约 0.05%），为了增加其溶解度，必须尽可能增加其溶质与水的接触面积。因此，一般采用振摇法和加分散剂法制备芳香水剂。

【质量检查】 外观：为无色澄明液体，具有薄荷香气。

（二）混悬型液体制剂的制备

炉甘石洗剂制备

【处方】 炉甘石 15 g、氧化锌 5 g、甘油 5 mL、羧甲基纤维素钠 0.25 g、液化酚 0.5 g，纯化水加至 100 mL。

【制法】 称取过 100 目筛的炉甘石、氧化锌于研钵中，加甘油研磨成糊状，另取羧甲基纤维素钠溶液，分次加入上述糊状物中，转入量筒中，用纯化水洗净研钵，并转入量筒中，再加液化酚，最后加水至全量，振摇均匀，即得。

【操作要点】

(1) 炉甘石与氧化锌应分别研细后再混匀，羧甲基纤维素钠配成溶液使用。

(2) 炉甘石与氧化锌均为不溶于水的亲水性药物，可被水润湿，故加甘油先研磨成糊状，再与羧甲基纤维素钠溶液混合，使吸附在微粒周围形成保护膜，以阻碍微粒的聚合，并使本品稳定，振摇时容易再分散。

(3) 研磨时应按同一方向进行研磨，否则易产生大量气泡。

(4) 本品若配制不当或稳定剂选择不合适，则不易保持混悬状态且涂用时有沙砾感。

(5) 投药瓶不宜盛装太满，应留适当空间以便用前振摇。并应加贴“用前摇匀”或“服前摇匀”标签。

【质量检查】

(1) 外观：为淡粉色或白色混悬液，久置易分层。

(2) 沉降体积比的测定：将上述洗剂倒入有刻度的量筒或试管中，密塞，用力振摇 1 min，记录混悬液的开始高度 H_0，并放置，按表 1 所规定的时间测定沉降物的高度 H，按式（沉降体积比 $F=H/H_0$）计算各个放置时间的沉降体积比，记入实训五表 1 中。沉降体积比为 0～1，其数值愈大，混悬剂愈稳定。

实训五表 1　炉甘石洗剂的沉降体积比

时间（min）	沉降高度（cm）	沉降体积比 F（H / H_0）
0（H_0）		
5		
15		
30		
60		
90		

(3) 重新分散试验：将装有炉甘石洗剂的具塞量筒放置一定时间（如 48 h），使其沉淀，然后将具塞量筒倒置翻转（一正一反为一次）。沉降物重新分散所需要的反转次数越少，则混悬剂重新分散性越好。

（三）乳剂的制备

1. 液状石蜡乳制备

【处方】 液状石蜡 12 mL、阿拉伯胶 4 g、羟苯乙酯醇溶液（50 g/L）0.1 mL，纯化水加至 30 mL。

【制法】

(1) 干胶法：将阿拉伯胶粉分次加入液状石蜡中研匀，加纯化水 8 mL，研至发出噼啪声，即成初乳。再加适量纯化水研匀后，加入羟苯乙酯醇溶液，补加纯化水共制成 30 mL，即得。

(2) 湿胶法：取纯化水 8 mL 置乳钵中，加 4 g 阿拉伯胶粉研成胶浆。再分次加入 12 mL 液状石蜡，边加边研磨至初乳形成，加羟苯乙酯醇溶液，再加纯化水至全量，研匀，即得。

【操作要点】

(1) 干胶法简称干法，适用于乳化剂为细粉者；湿胶法简称湿法，所用的乳化剂可以不是细粉，但应先制胶浆（胶、水比例为 1∶2）。

(2) 制备初乳时，干法应选择用干燥乳钵，量取的量器不得沾水，量取水的量器也不得沾油。油与胶粉（乳化剂）充分研匀后，按液状石蜡、水、胶比例为 3∶2∶1，一次加水，迅速沿同一方向研磨，研磨时需用力均匀，期间不能改变研磨方向，也不能间断研磨，杵棒不与研磨的物质分离，直至初乳形成。关键要做到不间断，用力研磨。

(3) 制备初乳时若添加水量过多，因水的黏度低，不利于油分散成油滴，制得的乳剂不稳定，易破裂。故在操作时，应严格控制操作规程。

【质量检查】

(1) 外观：乳白色乳浊液。

(2) 乳剂类型鉴别：分别取液状石蜡乳各少许于两支试管中，分别加入亚甲蓝试剂和苏丹红试剂，观察染色情况。判断乳剂的类型，并将结果记录于实训五表2中。

实训五表2　乳剂类型鉴别结果

项目	内相	外相
亚甲蓝		
苏丹红		
乳剂类型		

2. 石灰搽剂制备

【处方】 植物油5 mL、石灰水5 mL。

【制法】 取石灰水与植物油各5 mL混合，用力振摇，使成乳剂，即得。

【操作要点】 石灰搽剂的乳化剂是氢氧化钙与植物油的游离脂肪酸反应生成的钙肥皂，为W/O型乳剂。花生油也可以代替植物油。

【质量检查】

(1) 外观：蜡黄色乳浊液。

(2) 乳剂类型鉴别。

四、实训结果与结论

项目	复方碘溶液	薄荷水	炉甘石洗剂	液状石蜡乳	石灰搽剂
外观					
结论					

五、实训过程中问题

项目	出现问题的原因分析与采取的处理措施
碘的溶解	
薄荷油的分散	
炉甘石沉降与结块	
液状石蜡乳初乳的制备	

(张　媛)

实训项目六　当归注射剂的制备与质量检查

一、技能目标

1. 掌握当归注射剂的制备工艺过程。
2. 熟悉当归注射剂的质量检查。
3. 能够规范使用薄膜蒸发器、灭菌器、注射剂的灌封机等设备。
4. 学会分析注射剂制备中常见问题产生的原因及解决办法。

二、材料与仪器

蒸馏装置、煎煮器、电热套、烘箱、注水机、甩水机、薄膜蒸发器、注射剂灌封机、G_3垂熔玻璃漏斗、抽滤瓶、真空泵、贮液瓶、喷码机、蒸汽灭菌器、酸度计、灯检装置、注射器、乙醇、当归饮片、苯甲醇、氯化钠。

三、实训内容

(一) 当归注射液的制备

【处方】 当归 50 g、苯甲醇 10 mL、氯化钠 8 g，注射用水加至 1 000 mL。

【制法】

1. 洗瓶　①粗洗：将安瓿理好放在安瓿盘中，理瓶时进行挑选，剔除脏瓶、异形瓶、气泡瓶、结石瓶、破损瓶等不合格瓶，用经过过滤的纯化水进行粗洗。②精洗：用经过过滤的注射用水进行精洗，启动注水机，向安瓿瓶中注满注射用水，开启甩水机，将注好水的安瓿于甩水机中进行离心甩干。安瓿经过两次注水和甩水后，将安瓿送入烘箱进行干燥、灭菌。

2. 原料的提取与精制　取当归粗粉，加纯化水约 1000 mL，浸渍 30 min，按蒸馏法收集蒸馏液 800 mL，备用。药渣按煎煮法水煎煮两次，每次 30 min，合并水煎液，浓缩至 50 mL，加两倍乙醇，搅拌，冷藏，沉淀、滤过，滤液回收乙醇，浓缩至 20～25 mL，再加乙醇至含醇量达 80%，冷藏，滤过，滤液回收乙醇至无醇味，与上述蒸馏液合并，滤过，得当归提取液。

3. 配液与滤过　取上述当归提取液加苯甲醇、氯化钠，搅拌至溶解，加注射用水至 1 000 mL，用 G_3 垂熔玻璃漏斗滤过，滤液进行质量检查，测定 pH 值、可见异物等，合格后备用。

4. 灌封　取上述配制好的药液经终端膜过滤器（0.45 μm 滤膜）过滤至待灌装贮瓶中，待灌封。通过拉丝灌封机将药液分装至 2 mL 洁净安瓿中并封口，控制装量为 2.10～2.20 mL/支。

5. 灭菌与检漏　采用流通蒸汽灭菌法，100 ℃灭菌 30 min，并检漏。检漏所用的色水为纯化水配制，颜色为红色。

6. 灯检　按规定剔除装量少、炭化、瘪头、泡头及可见异物等不合格品，将灯检合

格品送入合格品暂存区，用干布擦干净，待包装，计算灯检工序收得率。

7. 印字、包装　用喷码机在安瓿上印上品名、规格、批号。

【操作要点】

(1) 当归活性成分除水溶性成分外，还有较多的挥发油，含量为0.2%～0.4%，故本品采用双提法提取。

(2) 当归中的有效成分阿魏酸在水中的溶解度小，稳定性差，高温对其破坏会更严重，采用流通蒸汽灭菌法或其他温和的灭菌法如低温间歇灭菌法等，也可以将当归中的阿魏酸提取精制成粉针剂。

(二) 质量检查

1. 外观　淡黄色或黄色澄明液体。

2. 可见异物检查　取供试品20支，在规定条件下目视，手持供试品颈部使药液轻轻翻转，用目检视。如检出可见异物的供试品超出1支，应另取20支，同法检查。

3. pH值　取供试品20～30 mL置烧杯中，用校验过的酸度计测定pH值。

4. 装量　供试品5支，用标化过的注射器进行测定。

四、实训结果与结论

项目	结果
外观	
可见异物	
灯检合格率	
pH值	
装量	
结论	

五、实训过程中问题

项目	出现问题的原因分析与采取的处理措施
安瓿的洗涤与干燥灭菌	
当归提取与精制	
配液与滤过	
灌封	
灭菌与检漏	
印字包装	
质量检查	

（张　媛）

实训项目七　散剂的制备与质量检查

一、技能目标

1. 掌握散剂制备工艺流程。
2. 掌握“等量递增法”混合的操作原则与方法。
3. 熟悉散剂的质量检查方法。

二、材料与仪器

乳钵、五号标准筛、六号标准筛、称量纸、包药纸、光滑纸、精密天平、滑石、甘草、朱砂等。

三、实训内容

（一）益元散剂的制备

【处方】 滑石 60 g、甘草 10 g、朱砂 3 g。

【制法】 以上 3 味药，滑石、甘草粉碎成细粉；朱砂水飞成极细粉，与上述粉末配研，过筛，混匀，按每包 6 g 分装即得。

【操作要点】 3 味药混合时需按“等量递增”法原则进行操作，混合应均匀。

（二）散剂质量检查

1. 均匀度　取供试品适量，置光滑纸上，平铺约 5 cm^2，将其表面压平，在明亮处观察，应色泽均匀，无花纹与色斑。

2. 装量差异　取 10 包成品，分别精密称定每包重量，倒出药粉后再精密称定包药纸重量，得出每包的药粉重量，药粉重量与标示量比较，应符合《中国药典》（2010 年版）一部的规定。将结果填入实训七表 1。

实训七表 1　装量差异限度检查结果

样品编号	总重（g）	纸重（g）	药物重（g）	装量差异（%）
1				
2				
3				
4				
5				
6				
7				
8				
9				
10				

3. 粒度检查　药粉应为细粉，即能全部通过五号筛，并含能通过六号筛不少于95％的粉末。

取散剂10 g，称定重量，置规定的药筛中，筛上加盖，并在筛下配有密合的接受容器，按水平方向旋转振摇至少3 min，并不时在垂直方向轻叩药筛。待粉末不再通过筛网时，取筛下接受器中的粉末，称定重量，计算通过筛网粉末的百分比。

四、实训结果与结论

项目	结果
外观性状	
均匀度检查	
粒度检查	
装量差异	
结论	

五、实训过程中问题

项目	出现问题的原因分析与采取处理措施
粉碎	
混合	
分剂量	
质量检查	

（杨红宁）

实训项目八　颗粒剂的制备与质量检查

一、技能目标

1. 掌握颗粒剂的制备工艺流程。
2. 掌握软材、湿颗粒的质量要求与质量控制。
3. 熟悉颗粒剂质量检查方法。

二、材料与仪器

煎煮器具、蒸发皿、搅拌制粒机、烘箱、一号标准筛、五号标准筛、天平、烧杯、量杯、益母草等。

三、实训内容

（一）益母草颗粒剂的制备

【处方】 益母草 1 350 g、蔗糖粉 600 g、糊精适量。

【制法】 取益母草，切碎，加水煎煮 3 h，煎液滤过，滤液浓缩至相对密度为 1.04（90～95 ℃），静置，取上清液，浓缩至相对密度为 1.36～1.38（83 ℃），加蔗糖粉 600 g 和适量的糊精，混匀，制成颗粒，干燥，制成 1 000 g，即得。

【操作要点】

（1）糖粉与可溶性糊精按一定比例混合均匀，糖粉和糊精的总用量一般不超过稠膏量的 5 倍。

（2）软材以“握之成团，触之即散”为度。

（二）质量检查

1. 粒度 不能通过一号筛与能通过五号筛的总和，不得超过 15%。

2. 溶化性 取供试品 1 袋，加热水 200 mL，搅拌 5 min，立即观察，应全部溶化，允许有轻微混浊。

四、实训结果与结论

项目	结果
外观性状	
溶化性	
粒度	
结论	

五、实训过程中问题

项目	出现问题的原因分析与采取处理措施
浸提	
制软材	
制粒	
干燥	
质量检查	

（杨红宁）

实训项目九　胶囊剂的制备与质量检查

一、技能目标

1. 掌握硬胶囊剂的制备方法。
2. 熟悉硬胶囊填充时药物的处理与质量检查方法。
3. 了解压制法、滴制法制备软胶囊的工艺。

二、材料与仪器

煎煮器具、减压浓缩装置、喷雾干燥机、搅拌制粒机、烘箱、粉碎机、混合机、硬胶囊填充机、崩解仪、黄连、大黄、黄芩等。

三、实训内容

（一）一清胶囊的制备

【处方】 黄连 660 g、大黄 2 000 g、黄芩 1 000 g。

【制法】 以上 3 味，分别加水煎煮两次，第一次 1.5 h，第二次 1 h，合并煎液，滤过，滤液分别减压浓缩，喷雾干燥，制得黄芩浸膏粉及大黄和黄连的混合浸膏粉。两种浸膏粉分别制颗粒，干燥，粉碎，加入淀粉、滑石粉和硬脂酸镁适量，混匀，装入胶囊，制成 1 000 粒，即得。

【操作要点】

（1）药物应在 21～23 ℃，相对湿度在 30%～55%的环境下填充，以保证胶囊壳含水量不会发生大的变化。

（2）注意控制装量差异。

（二）质量检查

1. 水分　照《中国药典》（2010 年版）一部（附录Ⅸ H）水分测定法测定，除另有规定外，不得超过 9%。

2. 装量差异　取供试品 10 粒，分别精密称定重量，倾出内容物（不得损失囊壳），硬胶囊囊壳用小刷或其他适宜的用具拭净，再分别精密称定囊壳重量，求出每粒内容物的装量。每粒装量与平均装量比较，装量差异限度应在平均装量的±10%以内，超出装量差异限度的不得多于 2 粒，并不得有 1 粒超出限度 1 倍。将检查结果填入实训九表 1。

实训九表 1　装量差异检查结果

样品编号	粒重（g）	壳重（g）	内容物重（g）	装量差异（%）
1				
2				
3				
4				
5				
6				
7				
8				
9				
10				

3. 崩解时限　除另有规定外，取供试品 6 粒，照《中国药典》（2010 年版）一部（附录Ⅻ A）崩解时限检查法检查，硬胶囊应在 30 min 内全部崩解。如有 1 粒不能完全崩解，应另取 6 粒复试，均应符合规定。

四、实训结果与结论

项目	结果
外观性状	
崩解时限	
水分	
装量差异	
结论	

五、实训过程中问题

项目	出现问题的原因分析与采取处理措施
浸提	
制粒	
干燥与粉碎	
填充	
封口	
质量检查	

（杨红宁）

实训项目十　片剂的制备

一、技能目标

1. 掌握中药半浸膏片的制备工艺及操作要点。
2. 掌握湿法制粒技术及操作要点。
3. 熟悉片剂的质量检查方法。
4. 熟悉普通滚转包衣锅包糖衣的操作方法及注意事项。
5. 了解压片机、包衣机的基本结构。

二、材料与仪器

桑叶、菊花、连翘、薄荷素油、苦杏仁、桔梗、甘草、芦根、蔗糖、纯化水、滑石粉。煎煮容器及设备、挥发油提取装置、制粒筛（或制粒机）、压片机、包衣锅、天平等。

三、实训内容

桑菊感冒片制备

【处方】 桑叶 465 g、菊花 185 g、连翘 280 g、薄荷素油 1 mL、苦杏仁 370 g、桔梗 370 g、甘草 150 g、芦根 370 g。

【制法】 以上 8 味，桔梗粉碎成细粉，连翘提取挥发油，药渣与其余桑叶等（薄荷素油除外）5 味加水煎煮 2 次（苦杏仁压榨去油后，在水沸时加入），每次 2 h，合并煎液，滤过，滤液浓缩成稠膏，加入桔梗细粉及适量辅料，混匀，制成颗粒，干燥，放冷，喷加薄荷素油和连翘挥发油，混匀，压制成 1 000 片，包糖衣，即得。

四、实训结果与结论

（一）片剂制备实验记录

生产日期____________批号____________数量____________

每片重量____________每片含量____________。

原辅料：药粉重量____________稠膏重量____________辅料重量____________

连翘挥发油重量____________。

颗粒制法____________法，用______目筛制粒，颗粒于________℃________h 干燥，干颗粒用____________目筛整粒，干颗粒粒重____________g。

共计实制片____________，收得率____________%，损失率____________%。

（二）片剂包糖衣实验记录

生产日期____________批号____________数量____________

糖浆配制：蔗糖________g，纯化水________g，得________%糖浆______mL。

片芯____________g，干燥温度____________℃。

粉衣层			
层序	____%糖浆用量（mL）	滑石粉用量（g）	干燥时间
1			
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			
18			

糖衣层		
层序	____%糖浆用量（mL）	干燥时间
1		
2		
3		
4		
5		
6		
7		
8		
9		
10		

续表

糖衣层		
层序	______%糖浆用量（mL）	干燥时间
11		
12		
13		
14		
15		
打光		备注： 虫白蜡用量：__________g 糖衣片平均片重：__________g/片 糖衣片总重：__________g
闷锅时间		
打光时间		

五、实训过程中问题

项目	出现问题的原因分析与采取的处理措施
浸提	
制软材	
制粒	
干燥整粒	
压片	
包衣	
质量检查	

（杨红宁）

实训项目十一　片剂的质量检查

一、技能目标

1. 能熟练使用电子天平、崩解仪、脆碎度测定仪、溶出度测定仪。
2. 能熟悉片剂的重量差异检查法、崩解度检查法、脆碎度检查法、溶出度检查法。
3. 能正确判断片剂各项质量检查结果。

二、材料与仪器

维生素C片、阿司匹林片（规格50 mg/片）、水杨酸对照品、盐酸、醋酸、甲醇、纯化水、片剂溶出度测定仪、片剂脆碎度测定仪、片剂升降式崩解仪等。

三、实训内容

（一）维生素C片的质量检查

1. 重量差异　取供试品20片，精密称定总重量，求得平均片重后，再分别精密称定每片的重量，每片重量与平均片重相比较，按《中国药典》规定，超出重量差异限度的不得多于2片，并不得有1片超出限度的一倍。

2. 崩解时限　取供试品6片，分别置吊篮的玻璃管中，加挡板，启动崩解仪进行检查，各片均应在15 min内全部崩解，如有1片不能完全崩解，应另取6片复试，均应符合规定。

3. 脆碎度　片重为0.65 g或以下者取若干片，使其总重约为6.5 g；片重大于0.65 g者取10片。取维生素C片用吹风机吹去脱落的粉末，精密称重，置片剂脆碎度测定仪圆筒中，转动100次。取出，同法除去粉末，精密称重，减失重量不得超过1%，且不得检出断裂、龟裂及粉碎的片。本试验一般仅作1次。如减失重量超过1%时，应复验2次，3次的平均减失重量不得超过1%，并不得检出断裂、龟裂及粉碎的片。

（二）阿司匹林片溶出度检查

取本品，以盐酸溶液（稀盐酸24 mL加水至1 000 mL，即得）500 mL为溶出介质，转速为每分钟100转，依法操作，经30 min时，取溶液10 mL滤过，取续滤液作为供试品溶液；另取阿司匹林片对照品，精密称定，加1%冰醋酸的甲醇溶液溶解并稀释制成每毫升中含0.08 mg的溶液，作为阿司匹林片对照品溶液；取水杨酸对照品，精密称定，加1%冰醋酸的甲醇溶液溶解并稀释制成每毫升中含0.01 mg的溶液，作为水杨酸对照品溶液。照含量测定项下的色谱条件，精密量取供试品溶液、阿司匹林片对照品溶液与水杨酸对照品溶液各10 μL，分别注入液相色谱仪，记录色谱图。按外标法以峰面积分别计算每片中阿司匹林与水杨酸含量，将水杨酸含量乘以1.304后，与阿司匹林片含量相加即得每片溶出量。限度为标示量的80%，应符合规定。

结果判定：符合下述条件之一者，可判为符合规定。

（1）6片中，每片的溶出量按标示量计算，均不低于规定限度（Q）。

（2）6片中，如有1～2片低于Q，但不低于$Q-10\%$，且其平均溶出量不低于Q。

（3）6片中，有1～2片低于Q，其中仅有1片低于$Q-10\%$，但不低于$Q-20\%$，且其平均溶出量不低于Q时，应另取6片复试；初、复试的12片中有1～3片低于Q，其中仅有1片低于$Q-10\%$，但不低于$Q-20\%$，且其平均溶出量不低于Q。

以上结果判断中所示的10%、20%是指相对于标示量的百分率（%）。

四、实训结果与结论

项目	结果
重量差异	
崩解时限	
脆碎度	
溶出度	
结论	

五、实训过程中问题

项目	出现问题的原因分析与采取的处理措施
脆碎度测定时片剂滚动是否正常	
溶出度测定仪器调试	
取样时间与位置	
样品处理	
样品测定	

（杨红宁）

实训项目十二　蜜丸的制备与质量检查

一、技能目标

1. 掌握塑制法制备蜜丸的工艺。
2. 熟悉蜜丸的质量检查项目和方法。
3. 能正确进行粉碎、过筛、混合、炼蜜等操作。

二、材料与仪器

山楂、六神曲（麸炒）、麦芽（炒）、蔗糖、蜂蜜、纯化水、SF—130C 万能粉碎机、电磁簸动筛粉机、CH—100 型槽形混合机、搓丸板或联合制丸机。

三、实训内容

（一）大山楂丸的制备

【处方】 山楂 1 000 g、六神曲（麸炒）150 g、麦芽（炒）150 g、蔗糖 600 g、蜂蜜 600 g、纯化水适量，共制成 300 丸。

【制法】 本实训可根据条件选择手工法制备或机械法制备。取山楂、六神曲和麦芽，粉碎，过五号筛，混合均匀。将蜂蜜进行炼制，蔗糖配成单糖浆，将炼蜜与蔗糖混匀，作为黏合剂。将黏合剂趁热加入药粉中进行和药，制丸块，制丸条，分粒，搓圆，干燥，即得。

【操作要点】

（1）物料中山楂核坚硬，难以粉碎，故应选用粉碎能力较强的设备进行粉碎。

（2）药粉粉碎后，能全部通过 5 号筛，并含能通过 6 号筛不少于 95％的粉末为合格，否则影响丸剂外观。

（3）将蜂蜜加热至沸，纱布过滤后于 116 ℃继续炼制，去除水分后即得。

（4）取蔗糖加水约 360 mL，搅拌使蔗糖溶解，煮沸过滤即为单糖浆。

（5）炼蜜与单糖浆的混合物作为黏合剂，应于 80～90 ℃趁热加入药粉中。且黏合剂中含糖量不宜过高，否则容易造成成品“返砂”。

（二）质量检查

1. 外观　丸剂外观应圆整均匀、色泽一致。蜜丸应细腻滋润，软硬适中。

2. 水分　取供试品照《中国药典》（2010 年版）一部（附录Ⅸ H）水分测定法（烘干法）测定，蜜丸中所含水分不得超过 15.0%。

3. 重量差异　取供试品 10 丸，分别精密称定重量，求得平均重量，每丸重量与平均重量相比较（有标示量的与标示量相比较），重量差异限度不得超过±6%。超出重量差异限度的不得多于 2 丸，并不得有 1 丸超出重量差异限度 1 倍。

四、实训结果与结论

项目	结果
外观	
软硬度	
水分	
重量差异	
结论	

五、实训过程中问题

项目	出现问题的原因分析与采取的处理措施
物料粉碎	
物料过筛	
物料混合	
炼蜜	
和药	
制丸	
质量检查	

（王　峰）

实训项目十三　软膏剂的制备与质量检查

一、技能目标

1. 掌握不同类型软膏剂的制备方法。
2. 了解软膏剂的质量检查。

二、材料与仪器

白凡士林、黄凡士林、单硬脂酸甘油酯、硬脂酸、液状石蜡、三乙醇胺、十二烷基硫酸钠、尼泊金乙酯、樟脑、薄荷脑、薄荷油、桉叶油、蜂蜡、浓氨水、纯化水、蒸发皿、乳钵、水浴器、烧杯等。

三、实训内容

（一）护肤霜的制备

【处方】 白凡士林 2.5 g、液状石蜡 7.5 g、单硬脂酸甘油酯 2.5 g、硬脂酸 5.5 g、尼泊金乙酯 0.05 g、甘油 6.25 g、十二烷基硫酸钠 0.05 g、三乙醇胺 3 滴、纯化水 25.5 mL，共制成 50.0 g。

【制法】 先将白凡士林、液状石蜡、单硬脂酸甘油酯、硬脂酸、尼泊金乙酯置水浴上加热熔化，控制温度至 70～80 ℃，使其熔化为油相；另取甘油、十二烷基硫酸钠、三乙醇胺、纯化水混匀，于水浴上加热至 70～80 ℃为水相。将油相缓缓加入水相中，随加随同方向迅速搅拌，待软膏剂冷凝，即得。

【操作要点】

（1）制备时，油相和水相的温度必须接近，若两相温度相差太大，会影响产品质量。

（2）两相混合时，须按同一方向搅拌至冷凝，否则成品不细腻，放置日久会析出粗粒。

（二）清凉油的制备

【处方】 樟脑 4.0 g、薄荷脑 4.0 g、薄荷油 2.5 mL、桉叶油 2.5 mL、石蜡 5.3 g、蜂蜡 2.3 g、浓氨水 0.15 mL、黄凡士林 5.0 g。

【制法】 将樟脑、薄荷脑于研钵中研磨使共熔液化，加入薄荷油、桉叶油研匀，备用。将石蜡、蜂蜡、黄凡士林于蒸发皿中，直火间断加热至 110 ℃，冷却至 70 ℃，将上述共熔物加入油相中，搅匀，最后加入浓氨水，搅拌均匀，25～60 ℃时装盒。

【操作要点】

（1）油脂性基质加热至 110 ℃，必要时过滤。

（2）油脂性基质应冷却至 70 ℃，再加入共熔成分。

（三）质量检查

1. 外观　软膏剂应色泽均匀、细腻，具有适当的黏稠度，无酸败、变色、变硬、融化、油水分离等变质现象。

2. 黏稠度　一般软膏常温时插入度为 100～300，其中乳膏为 200～300。

四、实训结果与结论

品种	护肤霜	清凉油
外观		
黏稠度		
结论		

五、实训过程中问题

项目	出现问题的原因分析与采取的处理措施
药物的称量	
低共熔混合物的共熔	
油、水两相的制备	
油、水两相的混合	
质量检查	

（邱娇英）

实训项目十四　栓剂的制备与质量检查

一、技能目标

1. 掌握热熔法制备栓剂的工艺。
2. 熟悉栓剂的质量检查项目和方法。
3. 能正确使用栓模、融变时限检测仪等设备。

二、材料与仪器

蛇床子、黄连、硼酸、葡萄糖、甘油明胶、甘油、硬脂酸钠、鞣酸、可可豆脂、无水碳酸钠、硬脂酸、纯化水、栓模、融变时限检测仪。

三、实训内容

（一）蛇黄栓的制备

【处方】 蛇床子 1.0 g、黄连 0.5 g、硼酸 0.5 g、葡萄糖 0.5 g、甘油 22 g、甘油明胶 24 g，共制成 10 枚。

【制法】 取甘油、蛇床子、黄连、硼酸、葡萄糖置乳钵中研成糊状，备用。甘油明胶置水浴上加热熔化，将糊状物加入到已熔化的甘油明胶中，搅拌均匀，倾入已涂有润滑剂的栓模内，冷凝后削去溢出部分，启模即得。

【操作要点】

（1）将糊状物加入到熔化的甘油明胶中，应轻轻搅拌，否则制出的栓剂含气泡，影响成品质量。

（2）栓模中涂的润滑剂为油脂性润滑剂，如液状石蜡或植物油等。

（二）鞣酸栓的制备

【处方】

	每枚用量	4 枚用量
鞣酸	0.2 g	0.8 g
可可豆脂	适量	适量

【制法】

1. 测栓模的大小（重量） 取可可豆脂约 4 g 置蒸发皿内，移置水浴上加热，至可可豆脂已有 2/3 熔融时，立即取下蒸发皿，搅拌使全部熔融，注入涂过润滑剂（肥皂醑）的栓模中（共注 3 枚），凝固后整理启模，取出栓剂，称重，其平均值即为纯基质的空白栓模重量（E）。

2. 投料量的计算 根据药物的置换价，计算可可豆脂的用量，已知鞣酸的置换价为 1.6，测得纯基质的空白栓剂重量为 E，为能制得 3 枚栓剂，实际投料按 4 枚用量计算：

$$可可豆脂用量（g）=4\times（E-0.2/1.6）$$

3. 栓剂的制备 按上式所述方法，将计算量的可可豆脂置蒸发皿内，于水浴上加热至近熔化时取下，加入鞣酸细粉，搅拌均匀，近凝时注入已涂过润滑剂的栓模中，用冰迅速冷却凝固，整理、启模、取出即得。

【操作要点】

（1）注模前应将栓模加热至 80 ℃左右，注模时如混合物温度过高会使稠度变小，所制得的栓剂易发生中空或顶端下陷。注模后应缓慢冷却，如冷却过快，成品的硬度、弹性、透明度均受影响。冷却的温度偏高或时间过短，常发生黏模现象；冷却温度过低或时间过长，则又易产生栓剂破碎现象。

（2）为了使栓剂冷却后易从栓模中推出，模型应涂润滑剂。水溶性基质涂油性润滑剂，如液状石蜡；油溶性基质涂水溶性润滑剂，如软皂、甘油各 1 份与 5 份 90%乙醇的混合液。

（三）质量检查

1. 重量差异 取栓剂 10 粒，精密称定总重量，求得平均粒重后，再分别精密称定各粒的重量。每粒重量与平均粒重相比较，超出重量差异限度的栓剂不得多于 1 粒，并不得超出限度 1 倍。

2. 融变时限 取栓剂 3 粒，在室温放置 1 h 后，分别放在融变时限检测仪的 3 个金属架下层板上，装入各自的套筒内，并用挂钩固定。除另有规定外，将上述装置分别垂直浸入盛有不少于 4 L 水（37 ℃±0.5 ℃）的容器中，其上端位置应在水面下 90 mm 处。容器中的转动器每隔 10 min 在溶液中翻转此装置 1 次，应符合规定。

结果判断：除另有规定外，脂肪性基质的栓剂 3 粒均应在 30 min 内全部融化、软化或触压时无硬心；水溶性基质的栓剂 3 粒均应在 60 min 内全部溶解。如有 1 粒不合格，应另取 3 粒复试，均应符合规定。

四、实训结果与结论

项目	结果
外观	
软硬度	
气泡	
重量差异	
融变时限	
结论	

五、实训过程中问题

项目	出现问题的原因分析与采取的处理措施
可可豆脂融化	
药物与基质混合	
灌注	
冷却	
取栓	
质量检查	

（王　峰）

实训项目十五　滴丸剂的制备与质量检查

一、技能目标

1. 掌握滴制法制备滴丸剂的方法。
2. 熟悉滴丸剂的质量检查项目和方法。

二、材料与仪器

苏合香脂、冰片、聚乙二醇 6 000、液状石蜡，水浴锅、冷却柱、过滤装置、滴丸机（或简易滴丸装置）、崩解度测定仪。

三、实训内容

（一）苏冰滴丸制备

【处方】 苏合香脂 5 g、冰片 10 g、聚乙二醇 6 000 35 g。

【制法】

（1）取聚乙二醇 6 000 放入小烧杯中，置于水浴上加热，使之熔融。

（2）将全量苏合香脂及冰片加入上述基质中，搅拌至全溶，移至实验用滴丸剂贮液瓶中，密闭并使药液温度保持在 80～90 ℃。

（3）用液状石蜡作冷凝液，装入冷却柱，调节滴液定量阀门，滴入冷却柱中，冷却成丸。

（4）待冷凝完全后取出滴丸，摊于纸上，吸去滴丸表面的液状石蜡，自然干燥即得。

【操作要点】

（1）滴丸所用的基质——聚乙二醇为水溶性，故选用脂溶性冷凝液液状石蜡。

（2）滴制时熔融液的温度应不低于 80 ℃，否则在滴口出容易凝固，不易滴下。

（3）滴管与冷凝液液面的距离应<5 cm，并控制好滴速和冷凝液温度，否则会影响丸重和丸形。

（二）质量检查

1. 外观　滴丸剂应圆整均匀，色泽一致，无粘连现象，表面无冷凝液黏附。

2. 重量差异　取供试品 20 丸，精密称定总重量，求得平均丸重后，再分别精密称定每丸的重量。每丸重量与平均丸重相比较，超出重量差异限度的不得多于 2 丸，并不得有 1 丸超出限度 1 倍。

3. 溶散时限　按照《中国药典》（2010 年版）一部（附录Ⅻ A）崩解时限检查法检查。除另有规定外，应在 30 min 内全部溶散。

四、实训结果与结论

项目	结果
外观检查	
重量差异	
溶散时限	
成品量（g）	
结论	

五、实训过程中问题

项目	出现问题的原因分析与采取的处理措施
基质熔融	
滴丸圆整度	
成品率	
质量检查	

（王　峰）

参 考 文 献

[1] 国家食品药品监督管理局药品安全监管司，国家食品药品监督管理局药品认证管理中心，国家食品药品监督管理局高级研修学院．药品生产质量管理规范（2010 年修订）培训教材 [M]．天津：天津科学技术出版社，2011.
[2] 张素萍．中药制药生产技术 [M]．2 版．北京：化学工业出版社，2011.
[3] 崔德福．药剂学 [M]．2 版．北京：中国医药科技出版社，2011.
[4] 程怡．中药制药辅料应用学 [M]．北京：化学工业出版社，2011.
[5] 国家药典委员会．中华人民共和国药典（2010 年版）一部、二部 [M]．9 版．北京：中国医药科技出版社，2010.
[6] 李亚琴．药物制剂疑难解析 [M]．北京：化学工业出版社，2010.
[7] 杨桂明，胡志方．中药药剂学 [M]．2 版．北京：人民卫生出版社，2010.
[8] 汪小根，刘德军．中药制剂技术 [M]．北京：人民卫生出版社，2009.
[9] 张兆旺．中药药剂学专论 [M]．北京：人民卫生出版社，2009.
[10] 张奇岩，孙耀华．药剂学 [M]．北京：人民卫生出版社，2009.
[11] 曹德英．药物剂型与制剂设计 [M]．北京：化学工业出版社，2009.
[12] 刘蜀宝．药剂学 [M]．郑州：河南科学技术出版社，2007.
[13] 张兆旺．中药药剂学 [M]．2 版．北京：中国中医药出版社，2007.
[14] 侯飞燕．药物制剂技术 [M]．郑州：河南科学技术出版社，2007.
[15] 邓铁宏．中药药剂学 [M]．北京：中国中医药出版社，2006.
[16] 田景振．中药药剂学 [M]．北京．科学出版社，2005.
[17] 刘汉清，倪健．中药药剂学 [M]．北京：科学出版社，2005.
[18] 谢秀琼．现代中药制剂新技术 [M]．北京：化学工业出版社，2004.
[19] 唐燕辉．药物制剂生产专用设备及车间工艺设计 [M]．北京：化学工业出版社，2002.
[20] 张兆旺，范碧亭．中药药剂学 [M]．北京：中国中医药出版社，2002.